

Année 1955

THESE

N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

844

Par

Mr MAUDOUX Serge Paul Louis Né le 4 Novembre 1925 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

TUBERCULOSE TERMINALE

AU COURS DES HEMOPATHIES MALIGNES

TRAITEES PAR L'A.C.T.H. ET LA CORTISONE

Président : M. Etienne BERNARD, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : MAUDOUX

Prénoms : Serge, Paul, Louis.

Date de soutenance :

N° d'ordre :

1

MAUDOUX Serge Paul Louis
Tuberculose terminale au
cours des hémopathies malignes
traitées par l'ACTH et la cortisone
Paris Dact. in 4° 44 pages
Thèse Med. Paris 1955
Ed. A.G.E.M.P.

2

MAUDOUX Serge Paul Louis
Tuberculose terminale au
cours des hémopathies malignes
traitées par l'ACTH et la cortisone
Paris Dact. in 4° 44 pages
Thèse Med. Paris 1955
Ed. A.G.E.M.P.

3

MAUDOUX Serge Paul Louis
Tuberculose terminale au
cours des hémopathies malignes
traitées par l'ACTH et la cortisone
Paris Dact. in 4° 44 pages
Thèse Med. Paris 1955
Ed. A.G.E.M.P.

4

MAUDOUX Serge Paul Louis
Tuberculose terminale au
cours des hémopathies malignes
traitées par l'ACTH et la cortisone
Paris Dact. in 4° 44 pages
Thèse Med. Paris 1955
Ed. A.G.E.M.P.

Année 1955

THESE

N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Par

Mr MAUDOUX Serge Paul Louis Né le 4 Novembre 1925 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

TUBERCULOSE TERMINALE

AU COURS DES HEMOPATHIES MALIGNES

TRAITEES PAR L'A.C.T.H. ET LA CORTISONE

Président : M. Etienne BERNARD, Professeur



DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BRINDEAU, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GOUGEROT (H.), GUILLAIN, HARVIER, LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MULON, OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN..... Léon BINET.
(membre de l'Institut)

ASSESEUR..... Jean VERNE.

I - PROFESSEURS

MM.

Anatomie.....	CORDIER (G.)
Anatomie Pathologique.....	DELARUE (A.)
Bactériologie.....	GASTINEL (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	CHATEL-BERT (E.)
Biologie Médicale.....	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale.....	HUGUENIN (R.)
Carcinologie.....	OBERLING (C.)
Chimie médicale.....	N...
	(Hôtel-Dieu..... BROCC (P.)
Cliniques	(Broussais..... DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Chirurgicales	(Salpêtrière..... MONDOR (H.)
	(Cochin..... QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique ...	MERLE D'AUBICNE(R)
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E)
Clinique de Chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M)
Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)
Clinique de Puériculture	LELONG (M)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R)
Clinique des maladies infectieuses	COLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO(P)
	(Hôtel-Dieu
Cliniques	(Bichat
médicales	(Cochin
	(Broussais
Clinique médicale d'Hydro-climatologie thérapeutique	JUSTIN-BESANCON(L)
Clinique médicale propédeutique.....	PASTEUR VALLERY-RADOT (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (L)

Cliniques	{ Tarnier	LANTUEJOUL (P)
obstétricales	{ Baudelocque	LEVY-SOLAL (E)
	{ Port-Royal	LACOMME (M)
Clinique ophtalmologique		VELTER (E)
Clinique oto-rhino-laryngologique		AUBIN (A)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)		RICHET (C)
Clinique psychiatrique infantile		HEUYER (C)
Clinique rhumatologique et sociale		COSTE (F)
Clinique stomatologique		DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale		SENEQUE (J)
Clinique thérapeutique médicale		LEMAIRE (A)
Clinique urologique		FEY (B)
Embryologie		GIROUD (A)
Génétique		LAMY (M)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie		MOUQUIN (M)
Histologie		CHAMPY (C)
Hygiène et Clinique de première enfance		CATHALA (J)
Hygiène et médecine préventive		JOANNON (C)
Médecine du Travail		DESOILLE (H)
Médecine Légale		PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie et histoire naturelle médicale		GAILLARD (H)
Pathologie chirurgicale		MENEGAUX (G)
Pathologie exotique		LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée		LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunologique expérimentale (Chaire à titre personnel)		MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale		BARIETY (M)
Pathologie et thérapeutique générales		GARCIN (J)
Pédiatrie sociale		MARIE (J)
Pharmacologie et matière médicale		HAZARD (R)
Physico-Chimie médicale (Chaire à titre personnel) ..		DOGNON (A)
Physiologie		BINET (L)
Physique médicale		STROHL (A)
Radiologie médicale		DESCREZ (H)
Technique chirurgicale		MOULONGUET (P)
Thérapeutique		TURPIN (R)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

Anatomie	(DEBEYRE (J)
	(DELMAS (A) Pr.s.ch.
Anatomie Pathologique	(N...
	(GAUTHIER-VILLARS
	(Mlle P. Pr.s.ch.
	(BUSSE (F)
	(GOUYGOU (C)
Bactériologie	(FASQUELLE (R)
	(NEVOT (A)
Biologie Médicale	(BOURLIERE (F)
Chimie Médicale	(ETTORI (J) Pr.s.ch.
	(JAYLE (M.F.) Pr.s.ch.
	(SCHAPIRA (G)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (F)

Histologie	(BULLIARD (H) Fr. s. ch. (COUJARD (R) (N ...
Hydrologie	DEBRAY (C)
Hygiène	(BOYER (J) (DEPARIS (M)
Médecine Légale et du Travail	(DIROBERT (L) (GAULTIER (M) (HADENCUE (A)
Neuro-Chirurgie	DAVID (M)
Neurologie	SEZE (S. de)
Obstétrique	(CRASSET (J) (LEPAGE (F) (MAYER (M) (MERGER (R) (MORIN (P) (RAVINA (J) (VARANGOT (J)
Ophtalmologie	(OFFRET (G) (DESVIGNES (P)
Orthopédie	JUDET (R)
Oto-Rhino-Laryngologie	(HALPHEN (E) Pr.s.ch. (AUBRY (M) (MADURG (R)
Parasitologie	(BRUMPT (L) CHABAUD (A)
Pathologie chirurgicale	(ABOULKER (P) (BAUMANN (J) (GOSSET (J) (HUGUIER (J) (LAURENCE (G) (LEGER (L) (LORTAT-JACOB (J) (OLIVIER (Cl) (PABOVANI (P) (PCILLEUX (M) (ROUX (M) (RUDLER (J.C.) (VERNE (J.M.)
Pathologie expérimentale	N...
Pathologie médicale	BERNARD J. (BOUDIN (G) (CASTAIGNE (P) (COMTE (M) (DECOURT (J) (DONART (A) (DREYFUS (Gilbert) (FAUVERT (R) (HAMBURGER (J) (KOURILSKY (R) (LAMOTTE (M) (LAROCHÉ (C) (MILLIEZ (P) (PEQUIGNOT (H) (PERRAULT (M) (RAMBERT (P) (THIEFFRY (St) (TURIAT (J)

Pédiatrie	{ JOSEPH (R) LAPLANE (R) N...
Pharmacologie	{ LEVY (Mlle J.) Pr.s.ch. CHEYMOL (J.H.) Pr.s.ch.
Physiologie	{ BARGETON (D) Pr.s.ch. PARROT (J.L.)
Physique Médicale	{ DJOURNO (A) Pr.s.ch. GOUGEROT (L)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	BARUK (H)
Psychiatrie infantile	MICHAUX (L)
Stomatologie	{ CERNEA (P) CHAPUT (Mme A)
Thérapeutique	PERRAULT (chargé de l'enseignement)
Urologie	KUSS (R)

III - PROFESSEURS HONORAIRES
ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
pour le Service des Examens.

MM. BRINDEAU (A) (Obstétrique), GATELLIER (J) (Clinique Chirurgicale),
LE LORIER V (Obstétrique), VAUDESCAL (R) (Obstétrique).

IV - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

	MM.
Clinique Chirurgicale	AMEJINE (A) PATEL (J) SICARD (A)
Clinique Médicale	BROUET (G) CACHERA (R) HAGUENEAU (M) Pr.s.ch. MARCHAL (G) SOULIE (E)
Clinique Obstétricale	ECALLE (G)
Clinique Ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique Urologique	COWVELAIRE (R)

	MM.
Secrétaire Général de la Faculté	MOREL (J)
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL (G)

Conservateur, chargé de la direction	Docteur HAHN (A)
Conservateur	Mlle GOICHON
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE (P), LE NOIR (G), METIN (F), QUIEVREUX (E).

Par délibération en date du 9 Déc. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions
émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner

A ma femme, compagne de mes études, en témoignage de mon affection.

A mes parents, avec mes sentiments d'affection et de reconnaissance.

A toute ma famille, à mes beaux parents, avec mon affection.

A Monsieur le Professeur Etienne Bernard

qui a bien voulu accepter la présidence de cette
thèse. Témoinage de ma reconnaissance.

A mon maître, Monsieur le Professeur agrégé Georges Marchal

qui m'a suggéré l'idée de cette thèse et guidé dans sa réalisation. Avec l'expression de mes sentiments respectueux et reconnaissants.

A mon maître, le Professeur Charles Richet

avec mes sentiments de reconnaissance et d'admiration.

A Monsieur le Professeur agrégé Gilbert Dreyfus

l'un de mes premiers maîtres en médecine. Avec
l'expression de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur agrégé Kreiss

A Monsieur le Docteur Gérard Duhamel, assistant des hôpitaux

qui m'ont fait l'honneur de s'intéresser à cette thèse,
en témoignage de ma reconnaissance.

A mon maître, le Docteur Pierre Bourgeois

Avec l'expression de ma gratitude pour son enseignement.

A Monsieur le Professeur M. JAMBON

Avec mes remerciements pour l'aide qu'il m'a apporté
en me communiquant le résultat de ses travaux.

A mes maîtres chirurgiens et médecins de la ville d'Eu et à
mes amis.

Témoignage de ma reconnaissance.

A mes maîtres actuels de l'Hôpital psychiatrique de
Dury lès Amiens.

Monsieur le Médecin Directeur Albert Dupont
Monsieur le Médecin Chef Cénac Thaly

avec l'assurance de ma gratitude et de mon dévouement.

Il y a 25 ans environ commençaient les premières recherches sur les hormones corticosurrénales et sur le principe hypophysaire qui déclenchait leur sécrétion. En effet Smith (1) découvre en 1930 une hormone hypophysaire ayant une action spécifique sur le cortex surrénalien. Hench, vers la même époque, constate que l'ictère et la grossesse améliorent la polyarthrite et il soupçonne un produit hormonal cortico surrénalien d'être à l'origine de cette amélioration. En 1943 Li, Evans et Simpson, isolent l'hormone corticotrope anté hypophysaire (2). Bientôt son usage devient courant en thérapeutique. En 1949, Hench présente (3) les premiers malades traités par la cortisone, composé E, isolé par Kendall.

Après de longues recherches de laboratoire des produits incomparables sont donc entre les mains des cliniciens. Les débuts de l'expérimentation clinique sont à la fois plus qu'encourageants par les résultats et marqués par des accidents variés inattendus.

Avec un recul de 4 à 5 ans les contre indications et les précautions à prendre dans le traitement hormonal cortico surrénal sont maintenant établies. Et, à l'heure actuelle, le praticien a moins de craintes à utiliser l'ACTH et la Cortisone.

Cependant, un risque subsiste, majeur, difficilement appréciable, parfois nié, en fait toujours possible : c'est le risque de complication tuberculeuse. Dans cette thèse, nous nous proposons de l'étudier dans la limite du traitement des hémopathies malignes.

Notre maître le professeur agrégé Marchal (4) avait noté la fréquence croissante de la tuberculose au cours de la maladie de Hodgkin depuis l'emploi de la corticothérapie. Récemment, il a présenté des cas d'association de tuberculose à d'autres hémopathies. Après un bref rappel des propriétés de l'ACTH et de la cortisone, nous reprendrons les observations publiées sur les complications tuberculeuses des hémopathies malignes, afin d'essayer d'en dégager les notions essentielles et les mesures à prendre pour les éviter.

Dongherty et White signalent les premiers l'influence de l'ACTH et de la Cortisone sur la lignée blanche et les organes lymphatiques. A leur suite, les auteurs américains les emploient dans toutes les hémopathies malignes. Pearson, Taber, Saunders, Strichney Thorn et Wintrobe notent qu'elles modifient l'évolution des leucoses aiguës avec 1/3 de rémissions vraies sanguines et médullaires. En 1952, une trentaine de cas de maladie de Hodgkin traités par ces hormones paraissent dans la littérature américaine.

En France, la diffusion des produits est tardive; cependant, en juin 1952, notre maître le professeur agrégé Marchal présente un ensemble de résultats de lymphogranulomatoses malignes très améliorées par la nouvelle thérapeutique (6). Vers la même époque, Jean Bernard (7), Julien Marie (8) publient des résultats favorables dans le traitement des leucoses.

En 1950 Mach publie un cas de tuberculose méningée rapidement mortelle compliquant un iritis traité par l'ACTH (9). Des faits analogues sont mentionnés dans tous les pays. On recherche alors si ces hormones accélèrent l'évolution d'une tuberculose expérimentale.

La tuberculose déclenchée au cours d'une hémopathie maligne est mentionnée pour la première fois au Canada en 1951 par G. Saulnier et J-L. Bonenfant (10). En 1952, le Pr. Janbon et L. Bertrand publient 2 cas de tuberculose dans des leucoses lymphoblastiques traitées par l'ACTH (11).

En janvier 1954, G. Marchal et G. Duhamel (12) présentent plusieurs cas de maladie de Hodgkin compliquée de tuberculose sous l'influence du traitement. Et ils font la synthèse : d'un côté l'association de tuberculose et de lymphogranulomatose maligne est fréquente sans traitement hormonal, de l'autre, ce traitement favorise cliniquement le développement de la tuberculose; la corticothérapie appliquée aux hémopathies malignes est donc une arme à double tranchant et l'un de ses effets indésirables est l'éclosion ou le réveil d'un processus tuberculeux, soit brutal, soit le plus souvent à bas bruit.

Récemment, G. Marchal et G. Duhamel ont rapporté (45) des cas de tuberculose au cours d'autres hémopathies malignes et ont souligné la protection incontestante des traitements antituberculeux.

En octobre 1954, le professeur agrégé Milliez (46) a présenté un cas de méningite tuberculeuse déclenchée par le traitement hormonal d'une maladie de Hodgkin.

L'adrenocorticotrophie hormone ou hormone corticotrope antéhypophysaire a été isolée en 1945 par Li Evans et Simpson à partir d'extraits hypophysaires, en utilisant ses propriétés de solubilité dans l'alcool absolu et dans l'acétone et d'autre part sa thermostabilité relative et sa résistance à l'alcalinisation.

La protéine obtenue à l'état à peu près pur a pour poids moléculaire environ 20.000. Le point isoélectrique est compris entre 4,7 et 4,8. Elle est riche en iode à l'état de tyrosine et également en radicaux phénoliques et groupements aminés libres.

-----Expérimentalement et cliniquement il a été établi que l'ACTH provenait exclusivement des cellules basophiles de l'antéhypophyse.

L'hormone corticotrope agit sur la zone fasciculée et la zone réticulée de la corticosurrénale. On ne peut la mettre en évidence chez l'homme normal par dosage ni dans le sang ni au niveau du cortex surrénal. Mais récemment J. Paris et ses collaborateurs (12) constatèrent la présence d'ACTH dans le sang de sujets atteints de maladie d'Addison non traitée et de syndromes surrenogénitaux.

-----Expérimentalement elle stimule la sécrétion des "11 oxystéroïdes", c'est-à-dire surtout du composé E de Kendall ou Cortisone et du composé F ou hydrocortisone.

Il est donc incontestable que son action porte sur la zone fasciculée de la surrénale, cependant les opinions divergent sur le point suivant : une hormone issue des cellules éosinophiles antéhypophysaires agirait également sur la zone glomérulée qui sécrèterait de la desoxycorticostérone réglant le métabolisme de l'eau et des sels; ou en fait il n'y aurait qu'une hormone corticotrope antéhypophysaire, et c'est à l'heure actuelle la notion qui est généralement adoptée.

Action physiologique.

L'ACTH ralentit expérimentalement la croissance. Antagoniste de l'hormone somatotrope antéhypophysaire elle freine le développement osseux. Pour Albright cette propriété est due à son action sur le catabolisme protéique. De même en clinique humaine, R. Fontaine et ses collaborateurs (13) notent que la cortisone et l'ACTH ralentissent l'ostéogénèse réparatrice des fractures.

Chez l'animal antéhypophysectomisé l'injection d'ACTH entraîne une hyperglycosurie et même une hyperglycémie à forte dose. Là encore le mécanisme s'expliquerait par une augmentation du catabolisme protéique et de la néoglycogénèse à partir des acides aminés secondaires.

L'ACTH diminue les substances lipidiques et l'acide ascorbique que contient le cortex surrénal normal. Elle a également une action, mais moindre que la D O C A sur le métabolisme des électrolytes et de l'eau. Enfin, certains lui reconnaissent une action androgénique.

Son action sur le sang est complexe :

Elle agit sur les électrolytes du plasma en donnant une hypernatrémie, une hypokaliémie, un appauvrissement des cellules en potassium et une augmentation des liquides interstitiels. On peut considérer que l'agent intermédiaire de cette action est la désoxycorticostérone.

Son action sur le catabolisme protéique et la néoglycogénèse se reflète sur les protides sanguins, avec baisse du taux des protéines, augmentation du taux des globulines surtout.

les espoirs de l'action de l'ACTH dans les hémopathies se justifient par son action lympholytique. Les effets hématologiques peuvent se résumer ainsi :

- diminution des lymphocytes
- diminution des éosinophiles
- augmentation du nombre des globules rouges
- augmentation du taux des éléments granuleux
- élévation du chiffre des plaquettes.

Expérimentalement à doses fortes et répétées elle provoque l'involution du thymus chez l'animal jeune et celle des ganglions lymphatiques chez l'animal âgé; en provoquant ainsi une hyperuricurie, une augmentation transitoire des globulines.

L'action inhibitrice ou destructrice est d'autant plus marquée que les éléments du tissu lymphoïde sont jeunes.

Les tests biologiques de son action sont nombreux :

1) Le test de Thorn est établi sur l'eosinophilie après injection d'ACTH. Ce test permet pratiquement d'évaluer en clinique humaine l'état de la corticosurrénale.

2) On évalue chez l'homme et chez l'animal le rapport acide urique qui augmente après l'injection d'ACTH, en effet, il se produit une augmentation du catabolisme protéique et de l'acide urique qui en résulte.

3) Chez l'animal trois tests peuvent montrer l'action de l'ACTH sur le cortex surrénal :

- le test de réapparition des lipides dans la surrénale de rate hypophysectomisée recevant de l'ACTH, test mis au point par Miss Simpson et Sayers.

- le test de maintenance de poids de la surrénale chez l'animal hypophysectomisé subissant des injections d'ACTH (Miss Simpson).

- Enfin, Sayers après avoir établi le taux d'acide ascorbique d'une surrénale d'animal normal injecte de l'ACTH, puis mesure le taux d'acide ascorbique de la surrénale restante. C'est le test le plus employé.

Les nombreuses indications thérapeutiques de l'ACTH sortent du cadre de notre étude; disons seulement que l'ACTH a été préconisé dans toutes les hémopathies malignes. En général les auteurs font des doses de 75 à 150 mgr. par jour en moyenne; la longueur du traitement est basée sur les signes cliniques et hématologiques. Pour G. Marchal et ses collaborateurs, l'ACTH est indiqué comme traitement initial si le test de Thorn est satisfaisant. Il institue une cure aux doses initiales de 75 à 125 mgr. par jour en 3 ou 4 in-

jections intramusculaires réparties dans la journée; puis la dose est portée à 150 mgr. avec diminution progressive des doses jusqu'à cessation, au besoin.

Le professeur R. Debré (14) a préconisé la voie intradermique où la résorption du produit est plus lente : la chute des eosinophiles est aussi marquée mais plus durable. Cette technique à la dose de 75 mg., puis 125 mg. par jour chez une malade a évité l'apparition d'abcès que donnait l'ACTH en injections intramusculaires, et a permis de stabiliser l'évolution d'une leucémie lymphoïde (15).

Les doses utilisées pour l'enfant sont inférieures à celles de l'adulte.

A l'heure actuelle, l'ACTH est présenté sous forme d'une poudre en un flacon ponctionnable contenant 25 ou 50 unités standard L A L A (unités Armour), soit 25 ou 50 mg. Au moment de l'emploi, il faut introduire 1cc. d'eau bidistillée pour dissoudre la poudre.

RAPPEL CHIMIQUE, PHYSIOLOGIQUE, ET POSOLOGIE DE LA CORTISONE.

Isolée en 1938 par Kendall sous le nom de composé E, la Cortisone fut synthétisée d'abord par Reichstein en Suisse. Depuis 1946 où la synthèse semi-industrielle fut mise au point par Sarett, la fabrication ne cessa de s'améliorer.

La Cortisone ou 17 hydroxy 11 déhydrocorticostérone est une des 11 oxystéroïdes ou hormones glycosiques secrétées par la corticosurrénale. C'est un cortico-stéroïde possédant un atome d'oxygène fixé sur le carbone 11 du noyau stérolique.

La production des hormones corticosurrénales est sous le contrôle de l'antéhypophyse. A la théorie qui voulait que chaque groupe d'hormone corticosurrénale soit sous la dépendance d'une hormone antéhypophysaire, se substitue la tendance uniciste. L'ACTH agit sur la formation du composé F de Kendall qui serait secondairement métabolisé en hormones du groupe hydrominéral. L'injection d'ACTH fait apparaître l'hydrocortisone dans la veine se détachant de la surrénale.

D'ailleurs la médullo surrénale elle même agirait sur la sécrétion de la corticosurrénale par l'intermédiaire de l'adrénaline, des centres infundibulotubériens, et de l'ACTH comme le prouve l'injection d'adrénaline.

L'ACTH agit sur l'organisme par l'intermédiaire de la Cortisone. Les effets de la Cortisone seront donc superposables à ceux de l'ACTH avec quelques différences pourtant. Les effets hématologiques tout d'abord, la Cortisone et à un degré plus important le composé F de Kendall provoquent une chute profonde des éosinophiles du sang qui varie de 40 à 60%. Mais ici point n'est besoin d'avoir un cortex surrénal intact.

La Cortisone entraîne une destruction du tissu lymphoïde avec diminution de volume des ganglions lymphatiques, du thymus et de la rate, ce qui explique la lymphopénie constatée. Elle provoque également une légère augmentation des polynucléaires et des érythrocytes.

Elle a tendance à abaisser le taux des globulines plasmatiques lorsqu'il est élevé dans certains états inflammatoires comme la polyarthrite chronique évolutive par exemple.

Sur les métabolismes, elle a dans l'ensemble la même action que l'ACTH. Elle agit sur la néoglycogénèse, c'est-à-dire permet à l'organisme de transformer ses réserves protéiques en glycogène, elle est hyperglycémisante. En fait son action serait complexe : elle bloquerait l'utilisation des glucides et aurait pour effet de les stocker sous forme de graisses, ceci par inactivation de l'insuline et de la diminution de sensibilité à l'insuline, selon Bastenie et ses collaborateurs.

Mais pour J. Schiller, Gilbert Dreyfus, M. Zara, C. Cahu et

E. Tyan (16), étudiant les troubles glyco régulateurs des gastrectomisés, la Cortisone n'est pas hyperglycémisante, elle n'inhibe pas la sécrétion d'insuline : "sa principale action est tissulaire le mécanisme enzymatique devant être précisé".

Son action sur le catabolisme protidique avec augmentation sur la sécrétion uréique est le reflet de son action sur la néoglycogénèse. Elle a peu d'action sur le métabolisme des lipides et au cours de son administration on ne relève qu'une légère augmentation des corps cétoniques du sang ainsi que du cholestérol total et des phospholipides.

L'action des hormones gluciprotidiques sur les électrolytes s'exerce dans le même sens que celui de la desoxycorticostérone, mais cette dernière est de loin la plus active. L'ACTH provoquerait de la part de la corticosurrénale aussi bien l'excrétion de minéralocorticoïdes que de gluco-corticoïde, c'est-à-dire que son action sur le métabolisme de l'eau et des sels est plus marquée que celle de la Cortisone. Celle-ci provoque une rétention de sodium et une élimination accrue de potassium.

L'influence de la Cortisone sur les autres métabolismes est comparable à celle de l'ACTH. Elle fait également augmenter la coagulabilité sanguine, elle inhibe certains enzymes comme l'hyaluronidase et l'héparine, elle augmente l'excitabilité du cerveau et abaisse le seuil épileptique, elle augmente également la sécrétion acide et pepsique de l'estomac.

La Cortisone agirait sur les glandes sexuelles chez l'homme en déprimant la fonction gonadique, chez la femme par une perturbation de la fonction ovarienne avec parfois amenorrhée. Sprague explique la fonction dépressive de la cortisone par son action frénatrice sur les stimulines hypophysaires. Au contraire pour Migliavacca, la Cortisone montre des propriétés biologiques voisines de celles des hormones sexuelles.

La cortisone a un retentissement net sur le cortex surrénal qu'elle déprime à doses répétées. Ce qui conduit pratiquement certains auteurs à faire des cures d'ACTH et de Cortisone alternées tandis que d'autres préfèrent après une cure de Cortisone donner "un coup de fouet" à la glande par une série d'ACTH.

La Cortisone est présentée à l'heure actuelle sous forme de comprimés dosés à 5 mg ou 25 mg d'acétate par comprimé, ou encore en flacons à 25 mg par cm³.

La posologie dans les hémopathies malignes de l'adulte est de 100 ou 125 mg portés à 175 et même 200 mg par jour. La durée de la série est fonction de l'état du malade. Une cure de cinq à six semaines bien supportée avec une dose minima efficace semble être la solution préférable. Il n'y a pas intérêt pour G. Marchal à interrompre le traitement sans raisons sérieuses, le malade étant dès lors exposé à une récurrence précoce.

Dans les hémopathies malignes de l'enfant, les leucoses par exemple, le traitement d'attaque généralement employé est de 25 à 100 mg par jour, puis une cure de 12,5 à 25 mg permet d'entretenir la rémission.

LES CONTRE INDICATIONS ET LES PRECAUTIONS A PRENDRE.

Nous ferons ici un bref rappel des contre indications et des précautions à prendre au cours du traitement hormonal, sans aborder la question de la tuberculose.

Les contre indications.

Certains états chroniques contre indiquent la corticothérapie : l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale, le diabète, l'ostéoporose, la cachexie avancée, les affections vasculaires à tendance thrombo embolisantes, les ulcères d'estomac. Les antécédents psychopathiques sont également une contre indication formelle. Enfin la présence de foyers infectieux constitue une contre indication passagère.

Les précautions à prendre pendant le traitement.

Le régime doit être strictement déchloruré, riche en protéines. On doit adjoindre au traitement hormonal une médication simple :
sel de potassium (1 à 2 g par jour)
chlorure d'ammonium (2 à 3 g par jour)
et des antibiotiques au besoin.

Il faut combattre l'acidité gastrique; et employer des anticoagulants s'il y a tendance à l'hypercoagulabilité.

J. Turiaf préconise, pour éviter l'atrophie cortico surrénalienne au cours du traitement par la Cortisone, une injection intramusculaire hebdomadaire de 25 mg de propionate de testostérone ou de 40 mg d'acétate de testostérone (47).

Pour certains auteurs, il y aurait intérêt à associer au traitement de la vitamine C et de la somatotrophine.

Les contrôles biologiques seront nombreux : numérations globulaires, Test de Thorn, glycosurie, temps de coagulation, dosages de l'azotémie, mesures fréquentes de la tension artérielle.

Si toutes ces mesures sont suivies avec rigueur, les examens cliniques répétés, à la recherche d'une modification du faciès, du poids, de la tension artérielle, d'œdèmes, de troubles psychiques, de troubles de la diurèse, seront heureusement négatifs.

INFLUENCE DE L'ACTH ET DE LA CORTISONE SUR L'EVOLUTION

DE LA TUBERCULOSE.

Comme nous l'avons déjà mentionné, Mach en 1950 attira l'attention en publiant une observation où une méningite tuberculeuse survenait au cours d'un traitement hormonal banal. D'autres observations suivirent, et divers auteurs reprirent le problème sur le plan expérimental et sous deux angles :

- 1) Le traitement hormonal faisait-il varier l'allergie tuberculinique chez l'animal ?
- 2) Avait-il une action sur la tuberculose expérimentale de l'animal ?

Beaucoup de chercheurs répondirent à la première question mais de nombreuses contradictions apparurent.

Haris et Haris (17) injectèrent à des lapins vaccinés par le B C G, et dont les intradermoréactions étaient positives, de fortes doses de Cortisone; trois jours et demi après, les intradermoréactions sont négatives. Elles ne reviennent positives que 3 à 6 jours après l'interruption du traitement. Pour ces auteurs la Cortisone a un effet spécifique sur l'allergie tuberculinique.

En 1949 Stock (18) avait déjà exprimé une opinion analogue. Il prend des cobayes sensibilisés par des B K humains tués par la chaleur. Il constate que la Cortisone supprime chez eux la sensibilité tuberculinique.

En France E. Bernard et B. Kreis (19) constatent que le traitement par la Cortisone abaisse l'importance des réactions cutanées. Enfin notre maître le professeur Pierre Bourgeois reprend la question avec ses collaborateurs et fait paraître plusieurs publications. Il constate (20) que ni l'ACTH, ni la Cortisone, ne déterminent d'effondrement de l'allergie tuberculinique chez l'animal. Il constate que certains expérimentateurs comme Haris employèrent des doses énormes et que ces données expérimentales peuvent difficilement être retenues.

De nombreux chercheurs s'attaquèrent au deuxième point : l'hormonothérapie a-t-elle une action sur l'évolution de la tuberculose expérimentale de l'animal. Dès 1943 Paraf et Desbordes (21) rapportent l'inhibition du phénomène de Koch par l'injection préalable de l'ACTH et montrent l'existence de nombreux foyers tuberculeux chez les cobayes infectés puis traités par l'ACTH.

En 1950 d'Arcy, Hart et Rees (22) montrent l'action aggravante de la Cortisone sur la tuberculose de la souris.

A ce moment on essaye de juger le traitement de la tuberculose expérimentale par la streptomycine associée à l'hormonothérapie.

Spain et Molomut (23) confirment que la Cortisone accélère l'évolution de la tuberculose chez l'animal et que les lésions sont plus importantes lorsque la Cortisone est associée à la dihydromycine.

En 1951 Coste, Pierre Bourgeois, P. Galmiche, Vic Dupont, Mollon, Melle Nahel (24) reprennent les expériences sur des cobayes tuberculisés. La Cortisone et l'ACTH amènent une tuberculose sévère avec caséification rapide des lésions au point d'inoculation et dans la rate.

En 1951 également, E. Bernard et B. Kreis (19) notent que l'action aggravante des hormones surrénales sur l'évolution de la tuberculose expérimentale ne se montre pas constante.

La même année, en une note opposée et discordante avec la majorité des auteurs, Lurie, Zappasodi et leurs collaborateurs disent qu'au contraire la Cortisone renforce la résistance des lapins à la tuberculose.

En fait, à peu près tous les auteurs se mettent d'accord sur le pouvoir aggravant de l'hormonothérapie. Les expériences d'Engbock (26) sont concluantes. Il injecte deux fois par jour à des cobayes 2 mg d'acétate de Cortisone, au 3ème jour il les infecte par voie respiratoire. Dès le douzième jour de l'infection le nombre de B K trouvés dans les poumons est plus élevé que chez les animaux témoins. De même il infecte des souris par voie veineuse et, deux mois plus tard, il commence les injections de Cortisone, l'aspect des lésions pulmonaires se modifie alors :

l'infiltration lymphocytaire est beaucoup moins marquée.
les foyers présentent des modifications cytoplasmiques,
le nombre des bacilles augmente.

En 1953 paraît l'étude sur l'influence de la Cortisone et de l'ACTH dont nous avons déjà fait mention. Notre maître Pierre Bourgeois (27) et ses collaborateurs Ch. Blatrix et R. Mollon rapportent les résultats d'une longue expérimentation :

"La tuberculose expérimentale est indiscutablement aggravée par les injections d'ACTH et de Cortisone, que celles-ci soient commencées en même temps que l'inoculation ou qu'elles l'aient précédée de quelques semaines. Alors que l'action frénatrice de la strepto-

mycine est indiscutable sur les animaux témoins, elle est inhibée lorsque l'ACTH et la cortisone sont ajoutées au traitement".

En clinique humaine la question de l'influence néfaste de l'ACTH et de la Cortisone a été et reste encore très controversée. Nous allons essayer de préciser les différentes positions des auteurs.

Il n'y a pas d'effondrement de l'allergie tuberculinique, ceci pour à peu près tous les auteurs. Sur l'intensité des réactions, divers auteurs ont apporté des observations un peu contradictoires.

Pour Julien Marie (8) : "sur 150 enfants traités nous n'avons observé aucun changement dans la réponse des tests cutanés à la tuberculine au cours ou au décours des traitements".

Pierre Bourgeois (27) étudie les réactions en utilisant la méthode et l'appareil allergométrique d'Alice Lotte et conclut que "les réactions allergiques sont variables et inconstantes", "elles sont généralement augmentées avec raccourcissement de la période de latence". De plus, lors de l'arrêt du traitement, elles manifestent une exacerbation quasi constante qui s'éteint plus ou moins vite selon les malades.

Il faut retenir de l'étude de l'allergie chez l'animal et chez l'homme que la corticothérapie change sans aucun doute les réponses cutanées mais d'une manière variable et "qu'elles ne nous paraissent pas expliquer l'éclosion possible d'une tuberculose pulmonaire ou générale, ces modifications étant tout au plus un relief lointain et atténué des perturbations biologiques seules responsables de ces évolutions".

Les accidents tuberculeux.

Il faut d'abord séparer d'une part les accidents tuberculeux, survenant au cours du traitement hormonal chez des individus indemnes de tuberculose, d'autre part les réveils de tuberculose ancienne et l'influence du traitement hormonal chez les tuberculeux avérés.

Accidents chez les sujets indemnes de tuberculose.

Reprenons l'observation princeps de Mach (9) : chez une malade atteinte d'athropathie allergique soignée à l'ACTH une méningite tuberculeuse apparaît au dixième jour. La malade meurt tuberculeuse alors en 9 jours malgré le PAS et la streptomycine.

Après elle, les malades soignés par la corticothérapie sont particulièrement suivis au point de vue pulmonaire. King (28)

signale en 1951 une tuberculose aiguë caséreuse bilatérale après traitement par cortisone d'une polyarthrite chronique. Puis Kleinschmidt (29) une tuberculose après traitement par la Cortisone d'une périarthrite noueuse. Siguier (30) une broncho pneumonie tuberculeuse après traitement par Cortisone d'une lupo-erythémato-viscéríte. Doerner (31) une méningite tuberculeuse mortelle après traitement par Cortisone d'une maladie de Weber Christian.

Grévin (32) rapporte en 1953 le cas d'une primo infection d'allure sévère à la suite d'un traitement par la Cortisone 4,g 50 et l'ACTH 2,25 g. Le traitement de ce rhumatisme à évolution cardiaque avait duré huit semaines. Il constate un virage de cuti réaction, une apparition de BK dans les crachats, une image radiologique importante, la primo infection cèdera au traitement médicamenteux.

Le rapport des observations d'accidents tuberculeux au cours de la corticothérapie n'est qu'entr'ouvert, et nous n'avons fait qu'en rapporter quelques cas chez des malades indemnes auparavant de tuberculose et non atteints d'hémopathies malignes.

Mais se pose alors la question : Quelle proportion de tuberculose déclare-t-on par un traitement d'ACTH ou de Cortisone chez des malades sans antécédents tuberculeux ?

La proportion de sujets où éclot une tuberculose semble très minime sinon infime. Sur 500 malades soumis à l'hormonothérapie, le Professeur Coste n'eut à déplorer que deux tuberculoses évolutives provoquées par le traitement hormonal. Harvier, Coste et Turiaf (33) traitent par la corticothérapie un groupe d'asthmatiques dont certains présentaient des séquelles de tuberculose. Ils ne déterminent aucun réveil de tuberculose.

Plus récemment, Turiaf (34) fait paraître une étude se rapportant au traitement ambulatoire de l'asthme grave sur 55 malades avec un recul de deux ans. A la dose de 50 à 75 mg par jour, la Cortisone est donnée en 4 prises les cinq premiers jours de la semaine. Avec un régime déchloruré, 1,50 à 2 g de chlorure de potassium par jour et 40 à 50 mg de testostérone 1 fois par semaine, il n'y a aucun danger à suivre de longues cures. Sur les 55 malades, il n'y eut à déplorer qu'un grave accident de tuberculose cavitaires au dix-huitième mois de cure.

Il semble donc qu'en prenant des précautions, recherche d'antécédents tuberculeux, cuti-réactions ou intradermo réactions, radiographies pulmonaires, recherche de BK par tubage si besoin, on ne court guère de grands risques à employer la Cortisone ou l'ACTH chez des malades sans antécédents tuberculeux, et exempts d'hémopathies.

Accidents de la corticothérapie chez des tuberculeux avérés ou chez des individus à passé tuberculeux.

Il en va tout autrement chez des tuberculeux avérés, si certains auteurs ont employé la corticothérapie avec d'heureux résultats chez eux, il semble que ce soit une thérapeutique extrêmement délicate à manier et un très grand nombre d'auteurs la mettent au rang

des armes thérapeutiques dangereuses.

Pour C. Sors (35) certaines tuberculoses sont justiciables de l'hormonothérapie. Il fait de l'ACTH en perfusion associée aux antibiotiques dans les tuberculoses pulmonaires séreuses. La résorption liquidienne se fait en 3 semaines et l'ACTH permet la non reproduction du liquide. Il note que certaines tuberculoses pulmonaires ont été traitées par la même méthode avec une amélioration rapide. A son avis, les tuberculoses sévères avec retentissement sur l'état général, avec réaction d'intolérance aux antibiotiques, les tuberculoses compliquées de réaction pleurale semblent bénéficier de cette thérapeutique.

Si certaines tuberculoses peuvent bénéficier de l'hormonothérapie, les tuberculoses séreuses notamment, la thérapeutique hormonale est pour le moment très contestée et de nombreux auteurs ont rapporté des cas d'aggravation concordant avec ceux constatés chez l'animal. Cowden, Fred (36) Le Maître et Thompson (37) ont publié des observations dans ce sens, mais les cas d'aggravation ne sont pas toujours constants.

Notre maître Pierre Bourgeois, en mars 1953, publie (20) des observations concernant l'action de la Cortisone et de l'ACTH chez des tuberculeux avérés, chez qui les lésions étaient au-dessus des ressources thérapeutiques ordinaires.

"A l'exception d'un seul, nos cinq malades ont été aggravés par l'hormonothérapie, cette aggravation ayant seulement été masquée par deux éléments : une euphorie, une reprise de l'appétit et de poids transitoire. Une survie relative qui nous paraît certaine et que l'on doit mettre à l'actif non d'une inexistante amélioration de la tuberculose mais précisément de ce dopping dû au traitement hormonal".

Pierre Bourgeois dit encore (20) : "le malade paraît transformé, il exprime une confiance débordante bientôt suivie d'une cruelle déception, qui fait que sur le plan des réactions générales la morphine est préférable à l'ACTH."

Plus récemment, en 1954, Vic Dupont (38) croit : "que la menace représentée par l'action proinfectieuse justifie les plus expresses réserves quant au recours intempestif à l'hormonothérapie dans le traitement des tuberculoses pulmonaires."

La conclusion pratique des observations et de l'expérimentation conduisent à proscrire formellement la Cortisone et l'ACTH chez des tuberculeux avérés et même l'hormonothérapie corticotrope ou la Cortisone sont à redouter chez les anciens tuberculeux auxquels elles ne doivent être prescrites qu'en cas d'indications formelles, et à condition d'une surveillance attentive pendant la durée du traitement et même après sa suppression".

Les différentes idées pathogéniques invoquées.

Les mécanismes invoqués sont nombreux. Nous avons déjà parlé

de la diminution, la destruction même, des anticorps par la corticothérapie. La diminution de la perméabilité cellulaire a été invoquée par Seifter (39) et par Thorn (40). Ragan (41) a émis l'hypothèse d'une lyse du tissu cicatriciel en murant les bacilles dans les ganglions séro-caséeux. Cette idée est séduisante quand on pense que toutes les autopsies citées (20) par Pierre Bourgeois montraient la liquéfaction du caséum des lésions tuberculeuses. Cette liquéfaction du caséum traduite cliniquement par une augmentation très sensible des images radiologiques et par une expectoration abondante. Doit-on penser à une action inhibitrice sur les réactions inflammatoires et de défense locale expliquée par la diminution des leucocytes, ou la corticothérapie favorise-t-elle directement le développement du bacille de Koch ?

Dans l'état actuel des recherches il est trop tôt pour conclure, nous nous bornerons à constater les faits :

- 1) chez l'homme sans tare tuberculeuse la corticothérapie est sans danger.
 - 2) chez le tuberculeux stabilisé ou en évolution, elle doit être sinon proscrite tout au moins déconseillée sauf en des cas très spéciaux.
-

MALADIE DE HODGKIN.

Entre l'homme sans passé tuberculeux qui peut bénéficier d'un traitement de Cortisone ou d'ACTH et le tuberculeux chez qui cette thérapeutique est dangereuse, se place le sujet atteint d'hémopathies malignes. Pour ce dernier la position du Médecin va être très nuancée.

L'association de tuberculose et de maladie de Hodgkin est connue de longue date. En 1896, Sternberg décrit la lymphogranulomatose maligne et il en affirme la nature tuberculeuse. Des contradicteurs se lèvent en grand nombre. L'interminable discussion de l'origine tuberculeuse de la maladie commence. Une seule chose nous intéresse au plus haut point dans ce débat : les constatations de coexistence des deux maladies sont nombreuses (42), soit observations cliniques, soit rapports anatomo-pathologiques. Tuberculose et maladie de Hodgkin se succèdent ou marchent de pair. On peut voir les différents aspects suivants :

- 1) une poussée de granulie ou de phtisie galopante sur un fond de cachexie hodgkinienne ou encore une tuberculose polyviscérale vient hâter la fin de la maladie.
- 2) une tuberculose pulmonaire en général torpide peut précéder une maladie de Hodgkin (cas de G. Marchal et Moussoir).
- 3) une tuberculose pulmonaire caséuse et une maladie de Hodgkin peuvent évoluer de pair.

Du point de vue anatomie pathologique, la tuberculose sous toutes ses formes coexiste fréquemment avec la lymphogranulomatose maligne :

- 1) soit existence d'une tuberculose pulmonaire caséuse, fibreuse ou dissémination miliaire.
- 2) soit atteinte viscérale d'une tuberculose ayant en général évolué à bas bruit, et qui est une découverte d'autopsie :
 - Tuberculose ganglio-splénique comme dans l'observation de Léon, Bernard Coste et Lamy.
 - Tuberculose hépatique comme dans un cas de Loeper et Lebret.
 - Tuberculose du péritoine comme dans un cas observé par Cachera.
- 3) soit enfin des formes plus particulièrement ganglionnaires

d'atteinte mixte où la tuberculose des ganglions précède parfois de longtemps leur atteinte hodgkinienne. Les lésions granulomateuses et tuberculeuses se juxtaposent, atteignant toutes deux les organes riches en tissu réticulo endothélial tels que les ganglions et la rate.

Pouvons-nous déterminer la fréquence de ces associations par rapport à la forme banale de maladie de Hodgkin ?

Les estimations les plus élevées se trouvent dans les travaux de Sternberg. Dix fois sur quinze il met en évidence l'intrication de lésions granulomateuses et de lésions riches en BK.

D'autres auteurs retrouvent souvent une coexistence des lésions, mais dans une proportion bien plus faible.

Une vérification nécropsique et une étude anatomo pathologique et bactériologique poussée sont nécessaires pour dépister les formes frustes ou latentes.

En définitive, il n'existe pas à notre connaissance de statistique sur cette question; mais la fréquence particulière de l'association lymphogranulomatose maligne - tuberculose ne fait pas de doute.

Les associations de tuberculose et d'autres hémopathies malignes.

Ces cas sont assez fréquents. La leucémie myéloïde chronique voit la tuberculose à la première place des infections intercurrentes dont son évolution peut être émaillée. La tuberculose évolue tantôt sous une forme aiguë, tantôt sous une forme chronique; c'est alors l'autopsie qui découvre des lésions tuberculeuses au sein des organes hématopoiétiques le plus souvent. Les complications tuberculeuses peuvent entraîner des modifications du sang leucémique : chute des globules blancs et des myélocytes.

Les infections intercurrentes des leucoses lymphoïdes chroniques sont fréquentes, la tuberculose y prend souvent la forme d'une granuli.

Les associations de tuberculose et de leucose aiguë peuvent se voir au même titre que les autres infections mais la tuberculose n'influence guère la marche de la leucose ni sa formule sanguine.

En général ces tuberculoses évoluent à bas bruit et sont une découverte d'autopsie. On ne trouve guère l'éclosion clinique brutale d'un processus tuberculeux chez ces sujets.

Or il semble que la corticothérapie puisse changer parfois l'aspect évolutif de la tuberculose ou en faire une maladie intercurrente plus fréquente. C'est ce que nous allons voir dans les quelques observations qui vont suivre.

ET DE MALADIE DE HODGKIN.

Quatre observations d'association de maladie de Hodgkin et de tuberculose sous l'influence de la corticothérapie ont été publiées en janvier 1954 par notre maître le professeur agrégé Marchal (4) et G. Duhamel.

Observation I (publiée par G. Marchal et G. Duhamel)

Madame Voi..., 39 ans. Début en 1948 par une polyadénopathie fébrile avec splénomégalie. Diagnostic de maladie de Hodgkin confirmé par une biopsie ganglionnaire. Amélioration pendant 3 ans par plusieurs séries de radiothérapie locale.

En juin 1951, énorme rate débordant de 14 cms. Cuti réaction à la tuberculine positive. Hémogramme et myélogramme sensiblement normaux.

En décembre 1951, forme généralisée avec très mauvais état général : fièvre oscillante et légère anémie à 3.840.000. Les comprimés de Cortisone (150 mg pendant 5 semaines) améliorent l'état général, avec euphorie, boulimie, chute de la fièvre et reglobulisation, malgré la persistance de la splénomégalie et des adénopathies.

Interruption de ce traitement en raison d'aphtes buccaux et d'une ulcération en nappe sur la base de la langue. Inefficacité d'un bref traitement à l'ACTH (10 jours). Nouvelle cure de Cortisone (150 mg durant 26 jours) suivie d'un abaissement de la fièvre, mais la cachexie progresse. Inefficacité d'une série de 6 injections intra-veineuses de moutarde à l'azote.

Un adénogramme montre de nombreuses cellules de Sternberg, les unes intactes, les autres désintégrées. Le 9 avril 1952 décès.

Autopsie : gros foie un peu dur (2.100 g). Grosse rate dure (770g) ganglions médiastinaux avec légère infiltration pulmonaire de voisinage.

Etude histiologique : ganglion médiastinal : Caséifié en grande partie. A la périphérie, cellules épithélioïdes et lymphocytes avec nombreuses cellules géantes de Langhans et présence de BK. Plusieurs cellules géantes présentent une morphologie intermédiaire entre le type Sternberg et le type Langhans.

Poumon : Plages de tuberculose folliculaire avec cellules de Langhans, et de caséum. Dissémination de BK. Dans l'ensemble aspect granulique.

Rate : Structure totalement bouleversée par de nombreux follicules tuberculeux giganto cellulaires et caséifiés, entourés de travées scléreuses. Présence de BK

Foie : Légère dégénérescence graisseuse. Nombreuses formations folliculaires à centre caséifié, à bordure constituée de cellules épithélioïdes et lymphocytes et de cellules géantes; BK disséminés.

Moelle sternale : Tissu osseux normal. Moelle pauvre, envahie par des follicules tuberculeux avec cellules géantes et BK.

En résumé :

Cette observation se rapporte à une maladie de Hodgkin évoluant depuis 4 ans. A la troisième année de l'évolution, on constate une cuti-réaction positive; et 6 mois plus tard, forme généralisée de Hodgkin avec anémie et fièvre oscillante. On institue des cures de Cortisone et d'ACTH qui font régresser la fièvre, mais la cachexie progresse. La tuberculose des poumons, du foie, de la rate et de la moelle est une découverte d'examen. Sauf peut-être la cuti positive, rien ne la laisserait prévoir.

"L'action de l'hormonothérapie nous paraît certaine dans ce cas où les lésions tuberculeuses sont jeunes du type exsudatif avec dissémination miliaire".

Il est remarquable dans cette observation que les lésions tuberculeuses soient disséminées et aient presque partout supplanté les lésions hodgkiniennes.

Observation II (publiée par G. Marchal et G. Duhamel)

Monsieur Deh..., 70 ans. En octobre 1951 très petites adénopathies cervicales bilatérales inaccessibles à la biopsie. Volumineuse adénopathie médiastinale sur les clichés. Foie et rate de volume normal. Asthénie, amaigrissement. Nous diagnostiquons une forme médiastinale de leucémie lymphoïde d'après un hémogramme : 4.100.000 hématies VG I. Leucocytes : 73.000. Lymphocytes : 91. Monocytes : 1 Poly neutro : 7. Poly éosino I p. 100.

Une brève série de cyclothérapie (10 séances sous la direction de L. Mallet) suffit à faire fondre la grosse masse médiastinale; les petits ganglions superficiels disparaissent. Rémission complète pendant 7 mois.

En juin 1952, poussée évolutive avec fièvre oscillante, forte anémie (autour de 2.500.000) et apparition transitoire de leucoblastes (10 p. 100 dans le sang, et 11 p. 100 dans la moelle). Réapparition de l'adénopathie médiastinale sur les clichés. Nous suspectons une leucosarcomatose. Perfusions sanguines (tous les 2 jours); et série d'ACTH (125 mg pendant 17 jours) interrompue en raison d'une petite poussée hypertensive.

Puis cortisone, bien tolérée (du 4 au 27 août 1952) qui améliore passagèrement l'état général, abaisse la fièvre et réduit particulièrement les adénopathies médiastinales.

Le 29 septembre 1952, nouvelle rechute fébrile avec anémie et torpeur. Le pourcentage leucocytaire et le myélogramme sont sensiblement normaux. Inefficacité de l'ACTH et des perfusions sanguines. Le 13 Octobre 1952 décès.

Autopsie : Volumineuses adénopathies intertrachéobronchiques et latéro bronchiques droites. Gros cœur (500 gr) Foie d'aspect normal; vésicule bourrée de calculs. Grosse rate dure (780 g) gros ganglions des chaînes pré aortique, sus et rétro-pancréatique.

Etude histologique : Masse ganglionnaire abdominale : Plusieurs ganglions agglomérés et morcelés par des travées fibreuses. Chacun d'eux présente schématiquement deux portions distinctes. La périphérie est formée d'une hyperplasie lymphocytaire avec de nombreuses cellules réticulaires et des cellules de Sternberg; plus près du centre apparaissent de nombreuses cellules épithélioïdes. La portion centrale est constituée par du caséum, parsemé de petites concrétions calcaires. Pas de BK.

Ganglion médiastinal : Aspect à peu près identique avec polymorphisme plus accusé de la granulomatosé : plasmocytes, polynucléaires et cellules de Sternberg.

Rate : Intrication des nappes lymphocytaires, de lésions granulomateuses (avec cellules de Sternberg) et de zones caséifiées (sans cellules de Langhans). Pas de BK.

Foie : Parenchyme sensiblement normal. Amas d'infiltrations granulomateuses dans les espaces portes : lymphocytes, quelques plasmocytes, rares polynucléaires. Pas de trace de tuberculose.

Les auteurs ajoutent : "Ainsi cette curieuse observation nous a donné le change par son début à type de leucémie lymphoïde et par son évolution qui évoquait une leucosarcomatose. L'insignifiance des ganglions cervicaux n'ayant pas permis la biopsie au début de la maladie nous n'avons diagnostiqué la lymphogranulomatosé maligne que sur les coupes anatomiques. La seconde surprise a été la constatation de l'invasion tuberculeuse probablement imputable à l'ACTH et à la Cortisone". L'évolution a été mortelle en un an; et seule la radiothérapie thoracique a donné une belle rémission (7mois).

Observation III (publiée par G. Marchal et G. Duhamel).

Madame Stig..., 38 ans. Début en décembre 1951 par un ganglion axillaire gauche. Diagnostic affirmé par la biopsie (avril 1952).

En décembre 1952, entre à l'hôpital Rothschild (service du Dr Isch-Wall). ganglions cervicaux et axillaires bilatéraux. Rate un peu augmentée. Fièvre oscillante autour de 39°. Anémie à 2.645.000 hématies. Myélogramme normal. Un traitement par la colchicine intraveineuse est suivi d'une sédation temporaire.

En mars 1953, hospitalisé dans notre service à Tenon en poussée aiguë. Anémie. Fièvre en plateau, à 39°. Ganglions cervicaux et axillaires. Adénopathie médiastinale sur les radiographies. Rate palpable. Cuti-réaction à la tuberculine négative.

Perfusions sanguines répétées. ACTH (150 mg, 8 jours), sans amélioration. Petite série d'injections de moutarde à l'azote (total 15 mg) également inefficace.

Le 12 avril 1953, décès.

Autopsie : Nombreux ganglions dans le médiastin, et dans l'abdomen

surtout le long de la chaîne aortique. Portion terminale du cholédoque enchassée dans une masse de ganglions. Foie de 1.800 g. Rate de 190 g. avec quelques tâches blanchâtres. Piqueté hémorragique sur la muqueuse de l'estomac.

Etude histologique : ganglion mésentérique : structure bouleversée. A la périphérie, amas polymorphes : lymphocytes, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles avec nombreuses cellules de Sternberg; fines travées de collagène. La zone centrale, entièrement caséifiée est entourée d'une couronne de lymphe-épithélioïde avec cellules géantes de Langhans. Pas de BK.

Ganglion médiastinal : Aspect identique au précédent.

Rate : Intrication de lésions hodgkiniennes et de dégénérescence caséuse.

Foie : Plages de dégénérescence graisseuse à maximum péri-centrolobulaire. Aucune lésion granulomateuse ni tuberculeuse.

Poumon : Un peu de congestion, avec légère infiltration oedémateuse.

L'évolution de cette maladie de Hodgkin a été rapide. A la période terminale, un traitement très court par l'ACTH et par la Cortisone (2 semaines) est resté inefficace et a peut-être contribué à l'éclosion de la tuberculose adéno-splénique.

Observation IV (publiée par G. Marchal et G. Duhamel)

Mademoiselle Rod..., 38 ans. Début 1946 : ganglions axillaires et fièvre. Diagnostic de maladie de Hodgkin signé par une biopsie ganglionnaire.

Deux séries de radiothérapie locale en 1947 puis en 1948, améliorant l'évolution. Puis adénopathie médiastinale traitée par 24 séances de radiothérapie thoracique.

En 1950, poussée anémique réparée par quelques transfusions sanguines.

En novembre 1951, fièvre à 38°, amaigrissement et volumineuse adénopathie abdominale polylobée, facilement palpable. Cure de Cortisone en comprimés (150 mg par jour pendant un mois) interrompue en raison d'aphtes buccaux : l'état général n'est guère amélioré, mais l'adénopathie abdominale disparaît. Reprise de brèves séries d'ACTH et de Cortisone, alternées à chaque rechute évolutive, jusqu'en janvier 1953. Radiothérapie localisée sur l'adénopathie abdominale à nouveau palpable.

En avril 1952, douleurs vertébrales basses : aplatissement de la 5ème lombaire sur les radiographies. Petites séries de radiothérapie localisée sur la colonne lombaire. Neutropénie passagère.

En octobre 1952, apparition d'une caverne au sommet gauche, précisée par la tomographie. Auparavant de nombreux clichés thoraciques affirmaient l'intégrité pulmonaire. Plusieurs bacilloscopies négatives après tubage gastrique. Nous hésitons sur la nature de cette caverne : granulomateuse ou tuberculeuse ?

.../...

Bref, traitement à la streptomycine, interrompu à cause d'un début de surdité. Puis cure d'isoniazide en janvier et mars 1953. Cachexie progressive, avec ascite .

Le 17 Avril 1953, décès.

Autopsie : Ascite. Les adénopathies thoraciques et abdominales sont réduites à l'état de petits blocs sclérosés. Foie de 1.175 gr. Rate ferme 145 g. Poumon gauche rétracté, avec une caverne au sommet.

Etude histologique : Ganglion abdominal : Entièrement transformé en bloc fibreux.

Rate : Infiltration polymorphe, avec polynéutrophiles et éosinophiles, plasmocytes, cellules réticulaires. Nombreux macrophages.

Foie : macrophages dans les espaces portes et dans les sinusoides dilatés.

Moelle osseuse : pauvre, creusée de grandes lacunes. Nombreux macrophages.

Poumon gauche : Infiltration caséeuse massive, bourrée de BK.

Cette maladie de Hodgkin a évolué pendant 7 ans. Les séries répétées d'ACTH et de Cortisone semblent avoir favorisé l'apparition d'une caverne, 6 mois avant la mort. La streptomycine et l'isoniazide utilisés pendant les 3 derniers mois n'ont pas influencé cette tuberculose finale.

Observation V (publiée à la séance de la société médicale des Hôpitaux de Paris du 29 octobre 1954 par G. Marchal et G. Duhamel).

Mme Br.... Chez cette malade âgée de 29 ans, on ne retrouve aucun antécédent tuberculeux. En 1952, on constate l'apparition d'un ganglion cervical gauche. Un an après, hospitalisation : polyadénopathies cervicales, sus claviculaires, médiastinales volumineuses, s'accompagnant de fatigue, fièvre et prurit, font envisager le diagnostic de maladie de Hodgkin, confirmé par une ponction ganglionnaire, puis une biopsie qui montre l'absence de lésions tuberculeuses associées; d'ailleurs la cuti-réaction est négative, elle le restera jusqu'à la mort. On se trouve en présence d'une forme anémique à 2.970.000; et à la suite d'un Test de Thorn excellent, un traitement à l'ACTH puis à la Cortisone (total 2.250 g en 15 jours) améliore l'état général, calme le prurit, fait progresser l'anémie avec l'aide de transfusions. Une série de cyclothérapie fait disparaître les ganglions superficiels et diminuer l'adénopathie médiastinale. La rémission se prolonge pendant 6 mois.

A partir de mai 1954 jusqu'en août, trois hospitalisations successives vont montrer une évolution entrecoupée de rémissions obtenues par la Cortisone. Une volumineuse adénopathie axillaire se développe, les masses médiastinales s'accompagnent d'un syndrome de Claude Bernard-Horner et d'un épanchement pleural bilatéral. La cyclothérapie et 30 jours de Cortisone à la dose de 125 mg. par jour viennent à bout des épanchements. Mais ils se transforment; la fièvre irrégulière, oscillante réapparaît; le liquide devient hémorragique.

La dyspnée s'installe. La radiologie révèle une infiltration parenchymateuse à prédominance gauche. La malade meurt dans une torpeur d'asphyxie et de cachexie.

Autopsie : Pèvre à gauche contenant 3 litres de liquide séreux; nodules blanchâtres sur les parois.

Poumons infiltrés de façon diffuse par des travées blanchâtres.

Thrombose terminale de l'artère pulmonaire où il existe un volumineux caillot.

Enorme masse ganglionnaire trachéobronchique blanchâtre, fibreuse. La péricarde est épaisse, dure, infiltrée de gros noyaux. La médiastinite hodgkinienne entoure d'énormes ganglions trachéobronchiques et infiltre les parenchymes pulmonaires ainsi que les plèvres et le péricarde.

Lésions microscopiques.

Dans les poumons ainsi que dans les ganglions médiastinaux et abdominaux, les lésions hodgkiniennes sont intriquées à des lésions de dégénérescence caséuse sans follicules ni BK

En résumé : Il s'agit d'une association de tuberculose avec une lymphogranulomatose à localisations thoraciques extensives ayant évolué 2 ans. Les lésions tuberculeuses sont une découverte d'autopsie. L'action de fortes doses de cortisone peut être invoquée.

Observation VI (publiée par G. Marchal et G. Duhamel. Société médicale des Hôpitaux de Paris. Séance du 29 octobre 1954 fera l'objet d'une prochaine communication.)

Melle Guin..., 63 ans. Durée totale de l'hémopathie : 3 ans. Début par une leucémie lymphomonocytaire chronique, avec splénomégalie mais sans ganglions superficiels. Amélioration par la radiothérapie splénique. Puis troubles de compression dus à des adénopathies abdominales. Au bout d'un an, transformation progressive, avec polynucléose neutrophile et éosinophilie (21%). Puis adénopathies médiastinales, fièvre ondulante et cachexie. Trois cures espacées de Cortisone - doses totales de 600 mg, puis de 300 mg, et de 1,850 gr. - Une série d'ACTH (725 mg au total). Trois séries de streptomycine (9 gr, puis 22 gr, 50 et 24 gr, 50). Une cure d'INH pendant 7 semaines, avant la mort. Deux cuti-réactions négatives durant la corticothérapie.

Les pièces nécropsiques montrent des infiltrations caséuses massives dans les ganglions profonds, dans le poumon gauche et dans la rate (ni formations folliculaires ni BK) ces nécroses caséuses sont intriquées avec des lésions hodgkiniennes (nombreuses cellules de Sternberg) et avec des vestiges d'hyperplasie lymphoïde.

Nous ne ferons ici qu'une brève mention d'un cas rapporté par MM. P. Milliez, B. Dreyfus, J. Himbert et P. Moreau d'une méningite

.../...

tuberculeuse au cours d'un traitement par la Cortisone d'une maladie de Hodgkin.

Observation VII (présentée par le Pr. Milliez à la société médicale des Hôpitaux de Paris, Séance du 22 octobre 1954).

Une jeune fille atteinte de lymphogranulomatose maligne traitée par 45 mg de moutarde à l'azote, 24.600 r de rayons X; puis par la Cortisone jusqu'à 200 mg par jour, au cours de ce traitement une méningite tuberculeuse foudroyante entraîne la mort en moins de huit jours.

OBSERVATIONS DE CAS D'ASSOCIATION DE TUBERCULOSEET DE LEUCEMIES AIGUES.

En 1951, G. Saulnier et J-L. Bonenfant publient le premier cas d'association d'hémopathie maligne et de tuberculose après traitement par l'ACTH. C'est une granulie développée au cours d'une leucémie.

Observation VIII (publiée par G. Saulnier et J.L. Bonenfant, Québec)

Nous allons la résumer ici :

R. B..., âgé de 17 ans présente en janvier 1951 un épisode grip-pal d'une quinzaine de jours, suivi en avril de troubles digestifs avec amaigrissement et en juin d'une longue hémorragie à la suite d'une extraction dentaire. En juillet après un épisode infectieux brutal non amélioré par les antibiotiques, son hospitalisation est envisagée. A son entrée à l'Hôtel Dieu de Québec on constate :

Une paleur des téguments et des muqueuses; les gencives sont grises et nécrotiques, les amygdales sont tuméfiées et rougeâtres. l'examen des poumons montre une submatité et diminution du murmure vésiculaire aux deux bases.

On trouve des signes d'ascite, une splénomégalie et une hépatomégalie et des adénopathies, des régions sous-mentonnières et une hépatomégalie cervicale, axillaire.

Le diagnostic de leucémie aigüe est confirmé par une formule sanguine qui montre de nombreux éléments leucoblastiques à différenciation lymphoblastique (noyau à chromatine dense encoché à graine de café, nucléolé, entouré d'un mince liséré protoplasmique).

Numération : G R : 2 720 000
 G B : 34 000
 hémoglobine : 40 %
 V G : 0,74

La moelle osseuse montre une métaplasie lymphoblastique complète.

Après 5 transfusions de 400 cc de sang, on institue un traitement à l'ACTH, 150 mg par jour pendant 3 jours puis 100 mg par jour. En 24 jours le malade reçoit une dose de 2,500 g ACTH.

On constate au 13ème jour du traitement une disparition complète des éléments lymphoblastiques avec leucopénie.

G R : 2 040 000
 G B : 1 250
 hémoglobine : 39 %
 V G : 0,95

.../...

La déglobulisation est réparée partiellement par 2 transfusions. Dans la moelle osseuse persiste 71 % de lymphoblastes qui ne disparaissent totalement que 10 jours après le début du traitement. La rate alors n'est plus palpable, les ganglions ont considérablement diminué.

Cependant l'état général du malade s'aggrave de jour en jour avec persistance de l'hyperthermie, cachexie, distension abdominale. Le 15 Août, décès dans un tableau de collapsus.

Autopsie : Poumon gauche : symphysé, plèvre épaisse oedématisée. Ecoulement muco-purulent abondant par la trachée. Les ganglions du hile sont tuméfiés. Quelques ganglions sont partiellement calcifiés.

Abdomen : 5 litres de liquide jaune verdâtre. Péritoine recouvert de granulations blanchâtres. Anses intestinales agglutinées par de la fibrine.

Rate : adhérente aux parois; elle présente quelques modules blanchâtres. Mésentère : nombreux ganglions blanchâtres.

Examen microscopique :

La plèvre, le poumon gauche, le foie et la rate sont farcis de foyers de granulie à centre caséo-nécrotique avec liseré périphérique lymphocytaire. Aucune cellule géante de type Langhans n'est constatée.

Les ganglions du hile pulmonaire et du mésentère sont dans un état de fonte caséo-nécrotique. La coloration par la méthode de Ziehl met en évidence de nombreux bacilles acido-résistants.

Les différents organes prélevés sont dépourvus d'infiltration leucémique. L'aspect des lésions est celui d'une tuberculose aigüe généralisée.

En résumé : il s'agit d'une rémission complète de l'état leucémique après traitement par l'ACTH, mais décès par tuberculose.

Les auteurs soulèvent deux hypothèses : ou destruction de la réserve des anticorps au niveau du tissu lymphoïde, ou lyse du tissu fibreux et cicatriciel circonscrivant le foyer de primo-infection.

o
o o

En mars 1952, M. Janbon, L. Bertrand publient deux cas de tuberculose aigüe au cours du traitement hormonal par l'ACTH de deux leucoses lymphocytaires.

Observation IX (publiée par L. Janbon et L. Bertrand)

Chez Dominique C..., 24 ans, l'apparition en juillet 1949 d'une splénomégalie isolée avec fléchissement de l'état général fait découvrir une leucémie myéloïde (225 000 leucocytes); efficacité habituelle de la radiothérapie splénique (7 000 leucocytes) (professeur J. Olmer, Marseille). En novembre 1949, il nous est adressé pour pleuré-

.../...

sie séro-hémorragique qui s'avère tuberculeuse (nombreux bacilles de Koch dans le liquide gastrique, en rapport avec la fistule d'un ganglion caséeux dans la bronche souche droite); guérison, clinique, radiologique et bactériologique après streptomycine (un mois)...

Un an plus tard, en novembre 1950, reprise du processus leucémique (115 000 leucocytes); nouvelle amélioration par l'uréthane par os (5 600 leucocytes). L'année suivante, en septembre 1951, troisième poussée leucémique (316 000 leucocytes); radiothérapie splénique efficace (8 000 leucocytes), mais l'évolution splénique reste incomplète.

Dès lors les événements vont se précipiter. Survient d'abord une aplasie médullaire. Le 20 novembre 1951, le sang contient 1 880 000 hématies, 40 000 plaquettes et 600 leucocytes par millimètre cube dont 60 pour 100 polynucléaires. La moëlle sternale est désertique : aucun élément granuleux, pas de mégacariocytes, quelques nids d'érythroblastes. Un traitement par ACTH est entrepris à la dose de 50 mg par jour pendant sept jours (30 novembre - 6 décembre 1951). Le myélogramme prélevé avant le traitement hormonal montrait déjà une amélioration spontanée, qui se poursuivait en cours d'ACTH.

L'accalmie n'est que momentanée, car cette agranulocytose était prémonitoire d'une leucose aiguë. Dès le 20 décembre, il y a 26 leucoblastes pour 100 dans le sang (taux des leucocytes par millimètre cube : 1 400). Le 30 décembre, la fièvre atteint 40° et la moëlle sternale très dense montre une purée de leucoblastes (95%) à la réaction peroxydasique avec nombreuses mitoses; les cellules blastiques représentent alors 75 pour 100 des leucocytes dans le sang. L'ACTH est repris à la dose de 100 mg par jour pendant vingt jours (soit 2 g du 30 décembre 1951 au 18 janvier 1952) sous antibiotiques - streptomycine 1,50 gr, pénicilline 1 200 000 unités par vingt-quatre heures - ces derniers ne seront plus interrompus.

A la suite de cette deuxième cure hormonale, l'apyrexie est obtenue, le malade très amélioré se lève; le taux des leucoblastes du sang tombe à 2 pour 100 et la moëlle osseuse prélevée montre une densité normale avec de rares lymphoblastes (2%) et d'assez nombreux lymphocytes (microblastes 35 pour 100). Les autres éléments sont des myélocytes (28 pour cent) et des normoblastes (35 pour 100).

Trois jours avant l'interruption de l'ACTH, le processus leucosique est enrayé mais des vomissements apparaissent incessants sans aucun signe méningé; aussi ne fait-on pas de ponction lombaire. Dès l'arrêt du traitement, la fièvre se rallume rapportée à un hématome présternal suppuré (développé à la faveur des ponctions répétées de moëlle osseuse).

Le sang est sensiblement normal mais un myélogramme bien que la densité pauvre montre 70 pour 100 de leucoblastes (28 janvier 1952). On se croit autorisé à tenter une troisième cure d'ACTH (100 mg par jour) sous antibiotiques (streptomycine notamment) qui étaient poursuivis depuis le 30 décembre.

Le 9 février 1952, brutalement, après son repas, le malade se
.../...

dresse assis sur son lit, fait une crise d'épilepsie et tombe dans un coma profond dont il ne devait plus sortir. On pense à une hémorragie méningée d'origine leucosique... La ponction lombaire ramène un liquide jaune franc contenant 2 g d'albumine et 6 g de chlorure par litre, 197 lymphocytes par millimètre cube et de très nombreux Bacilles de Koch. L'ACTH arrêté (1,30 g au total pour la troisième cure); des injections intrarachidiennes de streptomycine (5cg matin et soir) sont pratiquées; mais en vain, le malade meurt dans le coma en hypothermie le 12 février après avoir présenté pendant une journée une hypertonie en extension avec hyperréflexivité ostéotendineuse et signe de Babinski bilatéral accompagné de mâchonnements et de succion.

A l'autopsie : hypertrophie et infiltration modérée du foie et de la rate; petits infiltrats leucosiques du pancréas et du myocarde. Aucune lésion spécifique des poumons; le ganglion hilair droit qui était fistulé dans la branche hilair souche n'est pas retrouvé. L'examen du système nerveux ne montre pas de lésions macroscopiques hémorragiques ou tuberculeuses, ni à la base du cerveau, ni sur les sections frontales pratiquées tous les centimètres.

Seul l'examen microscopique révèle deux petits tubercules périvasculaires, l'un au plancher du 3ème ventricule, l'autre à la partie antérieure du bulbe; infiltration non spécifique d'une frange choroidienne. En outre un petit foyer hémorragique dans la moelle dorsale.

En résumé : leucémie myéloïde en transformation leucoblastique terminale précédée d'une aplasie médullaire. Apparition au cours du traitement par ACTH (3,650 g en trois cures séparées) d'une tuberculose méningée à début apoplectique, mortelle en quatre jours.

A l'autopsie, lésions leucosiques réduites des organes, lésions tuberculeuses fraîches du système nerveux visibles seulement à l'examen microscopique. Fistule ganglio-bronchique tuberculeuse deux ans auparavant.

Observation X (publiée par M. Jambon et L. Bertrand)

La jeune Michelle R..., 11 ans, n'a aucun passé pathologique. La cuti-réaction à la tuberculine a été notée positive trois ans plus tôt, à l'occasion d'une visite scolaire.

Au début de mai 1951, l'enfant accuse de la lassitude et pâlit. La fièvre est irrégulière (38°, 39°), le foie augmente de volume et de gros ganglions périphériques apparaissent. A notre examen, le 30 mai 1951, la formule sanguine est 2 160 000 hématies, 220 000 plaquettes, 200 leucocytes dont 1 polynucléaire, 93 lymphocytes et 6 cellules d'allure blastique. La moelle osseuse, explorée plusieurs fois en divers points, donne finalement, par sternogramme, un étalement leucosique composé de 80 pour 100 de leucoblastes typiques à réaction peroxydasique négative. Le diagnostic de leucose aigüe est confirmé par biopsie ganglionnaire (nappe lymphoïde homogène avec nombreuses mitoses) et par ponction-biopsie du foie (vastes lymphomes périportaux avec nombreuses mitoses).

Après une rémission clinique et hématologique survenue au début du mois de juin, au cours de petites transfusions répétées sous pénicilline, apparaît un syndrome de Mikulitz au complet et spécifique (envahissement massif des glandes salivaires par le processus leucosique au sein duquel on ne retrouve que quelques acinis). On décide de le soumettre à l'ACTH (100 mg par vingt-quatre heures). Préalablement, l'allergie tuberculeuse est testée : la cuti-réaction est normalement positive; la radiographie du thorax est subnormale, on note cependant un petit empatement hilair droit, mais le médiastin à hauteur du manubrium sternal a une largeur normale (4,5 cm). La cure hormonale est interrompue au cinquième jour (dose totale 500 mg) à cause de son inefficacité : en effet, en cours de traitement la hauteur du foie augmentera de 3 cm, et le volume des glandes sublinguales qui plaquent la langue contre le palais empêche toute alimentation. La formule sanguine est peu modifiée et le sternogramme montre un pourcentage élevé de lymphoblastes (65 pour 100) alors que le précédent à ce niveau était bas. (4 pour 100).

On décide alors de pratiquer la radiothérapie de la face qui, en six séances (du 7 au 23 juillet 1951) fait fondre de façon spectaculaire le syndrome de Mikulitz et, chose étonnante, entraîne simultanément la rétrocession de l'hypertrophie du foie et des ganglions périphériques. Si l'on excepte une forte élévation thermique en cours de radiothérapie, et qui lui survit plusieurs jours, l'amélioration est considérable lorsque surviennent rapidement deux phénomènes : une éruption de leucémides - confirmée par biopsie - et un syndrome médiastinal. Ce dernier est impressionnant : l'enfant a de la dysphagie thoracique, mais surtout elle est oppressée par une dyspnée accompagnée de tirage et de cornage, si vive qu'elle nécessite jour et nuit la position demi-assise; à l'auscultation, on entend un souffle amphorique intense dans la région interscapulo-vertébrale; au palper du creux sussternal, on sent en profondeur une masse dont le pôle supérieur est bosselé; la radiographie montre un changement considérable sur la précédente, puisque le médiastin est fortement élargi notamment à sa partie haute - 6,5 cm à hauteur du manubrium -. Pensant que la masse médiastinale (ganglionnaire ou thymique) est de même nature leucosique que l'éruption cutanée, on fait de la radiothérapie sur le médiastin (27 août - 8 septembre) escomptant un succès aussi rapide que sur le syndrome de Mikulitz...

Il n'en est rien. Nous devons en avoir l'explication à l'autopsie. La mort fut en effet précipitée par la réapparition de l'hypertrophie hépato-ganglionnaire signant l'évolution du processus leucosique, et par une hémorragie intestinale. Juste avant la mort, le sang était toujours aleucémique (2 600 leucocytes dont 2 lymphoblastes pour 100) et la moelle iliaque était purement blastique (96 pour 100). Le L. C. R. était normal.

A l'autopsie : on retrouve l'hypertrophie du foie (2 420 g) et l'on découvre en outre d'énormes reins leucémiques (580 et 420 gr). La rate, plus modérément hypertrophiée (250 g), est dans l'ensemble de structure leucosique, mais plusieurs follicules sont caséifiés, entourés de cellules géantes et contenant des bacilles de Koch. Purpura sur le péricarde, le péritoine et la capsule des reins.

Le médiastin est occupé, du côté droit, par deux volumineux
.../...

ganglions, de la dimension de grosses noix (5 cm de diamètre) séparés par la bronche souche droite; en outre, de plus petits ganglions comme des noisettes sont répartis autour du hile gauche. A la section, contre toute attente, les deux gros ganglions sont caséeux : l'inférieur est le siège de calcifications marginales; le supérieur flankaant la trachée, est formé de petits filots caséeux frais non encore confluent; enfin, les petits ganglions eux-mêmes présentent des abcès caséeux microscopiques. De très nombreux bacilles de Koch sont trouvés sur frottis et sur coupe; la tuberculisation du cobaye est facilement obtenue.

Le système nerveux n'a pas été prélevé.

En résumé : Leucose cryptique à lymphoblastes de l'enfant, avec syndrome de Mikulitz; efficacité remarquable de la radiothérapie sur ce dernier, après échec de l'ACTH (0,50 g en cinq jours). Développement clinique et radiologique rapide ultérieur de tumeurs adénomédiastinales rebelles à la radiothérapie; évolution leucosique mortelle. L'autopsie révèle en dehors de l'infiltrat leucosique des organes, la nature tuberculeuse fraîche des ganglions médiastinaux et des lésions tuberculeuses de la rate. Primo-infection tuberculeuse (virage de la cuti-réaction tuberculinique) trois ans auparavant.

o
o o

Les auteurs MM. M. Jambon et L. Bertrand envisagent pour la première fois les rapports entre la tuberculose et les hémopathies malignes. Ils mentionnent que d'ordinaire la tuberculose associée aux leucoses est bâtarde. Tandis qu'ici le mode aigu et l'aspect des lésions est inhabituel. "Le fait nouveau étant la tentative de traitement hormonal par la cortico-stimuline, il est logique de l'incriminer".

MM. M. Jambon et L. Bertrand pensent que certains cas de mort soudaine chez des sujets atteints de leucose aiguë traitée par l'ACTH, sont peut-être imputables à une tuberculose méningée : "un patient (de Stickey) (43) atteint de leucose aiguë traitée par l'ACTH, eut un résultat hématologique satisfaisant, mais devint subitement comateux et mourut; la mort ne fut pas expliquée et à l'autopsie, on ne trouva pas les lésions histologiques habituelles des leucoses, hormis dans les reins et le foie. Pearson a fait une constatation analogue (44) : un adulte, dont l'amélioration clinique et la régression des leucénides avaient été obtenues, mourut soudainement; là encore l'autopsie ne fournit pas l'explication de la mort. Il en eût été ainsi, dans notre premier cas où, si l'on n'avait pratiqué une ponction lombaire, l'examen macroscopique du cerveau n'aurait pas permis de comprendre une mort aussi rapide".

Enfin, les auteurs remarquent que si dans les leucoses aiguës on risque le tout pour le tout et que l'on ne doit pas hésiter à mettre en oeuvre le traitement hormonal, "il n'est pas de même dans la maladie de Bouillaud et dans certaines arthropathies de type

.../...

allergique. Lorsque ces affection se développent chez d'anciens tuberculeux, ou chez des enfants ayant fait récemment leur primo-infection tuberculeuse, l'indication thérapeutique doit être soigneusement pesée; il importe aussi de savoir que la streptomycine par voie générale ne couvre pas le risque méningé".

C'est alors que le 21 Novembre 1953 un traitement de Cortisone (50 mg puis 100 mg par jour) apporte un changement spectaculaire : chute thermique, reprise de l'appétit, diminution de la diarrhée. Une radiographie pulmonaire faite avant le traitement hormonal était normale, l'expectoration ne montrait pas de BK.

Au bout de six jours, bien que la rate ait diminué de volume, malgré l'absence de signes pulmonaires et méningés, devant la persistance de la fièvre, on arrête la Cortisone. On prescrit de la streptomycine (1 g par jour pendant 17 jours). Le 2 décembre 1953 on reprend la corticothérapie (Cortisone 50, 75 puis 100 mg par jour). La fièvre cède. Une série de 12 séances de radiothérapie splénique complète le traitement hormonal (5,60 g de cortisone en totalité).

Le 29 janvier 1954, la malade sort de l'hôpital avec une formule sanguine normalisée.

G R : 4 900 000
Hémoglobine : 85%
G B : 6 000
Polynucléaires neutrophiles : 79%
 éosinophiles : 1%
 basophiles : 3%
Monocytes : 7%
Lymphocytes : 5%
Métamyélocytes : 1%
Myélocytes neutrophiles : 4%
Plaquettes : 250 000

La température est normale; mais la splénomégalie, bien que diminuée est encore importante.

Après une rémission d'un mois, le 1er mars 1954, elle est admise à nouveau à l'hôpital Tenon, avec une température oscillante (à 39°-40°), une dyspnée importante, de la cyanose, de la diarrhée et une éruption sur le thorax. On trouve une légère augmentation de la splénomégalie par rapport au calque fait au moment de sa sortie un mois avant.

Quelques jours avant, le 25-2-1954, sa numération est sensiblement normale (G R : 4 400 000; G B : 600; polynucléaires neutrophiles 66%; myelocytes neutrophiles 4%). Le 2 mars, une poussée s'amorce avec 18 400 globules blancs. Deux jours après le processus leucémique a repris toute son ampleur :

G R : 4 710 COO
Hémoglobine : 90%
G B : 85 COO
polynucléaires neutrophiles 80%
 eosinophiles 1%
monocytes : 1%
lymphocytes : 2%
métamyélocytes : 2%
myélocytes neutrophiles 14%
plaquettes 247 000

...../.....

La radiographie pulmonaire révèle alors une image de granulie typique. La cuti-réaction est négative. Il n'y a aucun signes ménin-gés, pas de ganglions.

Malgré un traitement par la streptomycine et le Rimifon, la malade meurt le 7 mars 1954 dans un tableau de méningite tubercu-leuse avec hyperthermie, dyspnée et délire.

Autopsie :

Poumons : multiples granulations dans les deux champs pulmonaires. En un endroit, lésions caséuses de la taille d'une noix. Pas d'épan-chement pleural.

Coeur : normal. Epanchement péricardique : volume d'un verre en-viron.

Abdomen : péritoine sain
rate très augmentée de volume (1 kg 250)
foie très gros (2 kg 450)
pas de granulations visibles sur ces organes.
Cerveau, cervelet, méninges macroscopiquement sains.

Lésions microscopiques :

Poumons : Dissémination miliaire; nombreux nodules en dégénérescence caséuse; infiltration polymorphe par de nombreux polynucléaires, myélocytes, myéloblastes, plasmocytes.

Rares BK dans le caséum pulmonaire.

Péricarde : très épaissi montrant de larges zones caséuses.

Coeur : infiltration de cellules myéloïdes.

Rate : infiltration par des polynucléaires, des leucoblastes et des myélocytes. Quelques amas de dégénérescence caséuse.

Méninges : quelques fines granulations sur la pie-mère.

En résumé :

Chez une jeune fille de 15 ans, une leucémie myéloïde à ten-dance subaigüe ne réagit qu'à un traitement hormonal (100mg de Cortisone par jour durant 2 mois). Ce dernier permet d'associer la radiothérapie splénique. Rémission de deux mois. Malgré des cures assez brèves de streptomycine et d'INH, une granulie terminale avec méningite tuberculeuse est rapidement mortelle. L'autopsie fait la preuve des lésions tuberculeuses.

Observation N° XII publiée par G. Marchal et G. Duhamel - Société Médicale des hôpitaux de Paris (45), séance du 29 octobre 1954

Développée ici.

Mr. Ber..., 58 ans. Le début apparent de la maladie remonte à mai 1951, avec asthénie, pâleur et angine rouge. Cet état durable fait faire une numération et une formule en septembre 1951 :

4 400 000 GR	
85 000 GB	
polynucléaires	62
basophiles	5
myélocytes	20%

Cette leucémie myéloïde ne présente aucun autre signe clinique. On note l'absence de splénomégalie et de fièvre.

Au cours de 1952, on note des douleurs au niveau du sternum, une insomnie et de légères épistaxis.

Une très longue série de télércentgenthérapie totale de 22 séances (du 10-1 au 4-6-52), puis de petites séries espacées comprenant en totalité 18 séances, font tomber le nombre des leucocytes à 20 000 avec 9% de myélocytes. Il se produit alors une rémission de 3 mois.

En avril 1953, poussée subaigüe après deux ans d'évolution. On constate alors une asthénie intense, une hépatomégalie de 3 travers de doigt, petite fièvre à 38°, et 7% de myéloblastes dans le sang et dans le myélogramme.

En mai 1953, entre dans le service du Dr Marchal avec des douleurs osseuses, on lui fait des transfusions répétées de 300 g. Un traitement par l'ACTH, 125 mg par jour (total 1 gr 200), n'amène aucun résultat malgré un Test de Thorn favorable (de 13,5 à 6).

L'épisode fébrile à 38° cesse avec la Cortisone (150 mg pendant 13 jours), qui jugule la poussée subaigüe. Le nombre des hématies remonte à 5 200 000. Les leucocytes passent de 47 200 à 38 000; les myélocytes sont à 15%, et surtout on constate la disparition des myéloblastes sanguins et médullaires. L'état général est bon; le malade sort du service. Rémission d'un mois.

Une nouvelle rechute sera jugulée par une deuxième cure de Cortisone (100 mg par jour pendant 4 semaines). Deux injections d'ACTH faites à la fin de la série de comprimés de cortisone déterminent de l'asthénie.

Une cure prolongée de Cortisone complète le traitement (au total 10 gr de cortisone en 3 mois). La cortisone a assuré une survie de 7 mois.

.../...

Dans les 3 dernières semaines, la rate commence à s'hypertrophier. Une phlébite apparaît à la jambe gauche. Abaissement progressif de 164 000 leucocytes à 28 000. On répète les perfusions sanguines. Un traitement à l'INH per os est entrepris pendant 10 jours avant la mort en décembre 1953.

Autopsie :

Epanchement pleural bilatéral
Adhérences au sommet droit
Poumon droit dense au sommet
Coeur normal
Foie de 1 kg 900
Grosse rate de 1 kg avec abcès au pôle inférieur et cicatrice d'infarctus à la face antérieure. Très peu d'adénopathies, de volume subnormal.

Lésions microscopiques :

Rate : zones d'apparence caséuses, sans BK, au voisinage de l'abcès.

La capsule est épaissie. Toute la pulpe est infiltrée par des amas de leucoblastes.

Poumons : amas de leucoblastes.

Une zone présente l'aspect d'un nodule caséeux.

Le foie, les ganglions, le coeur sont infiltrés par des amas de leucoblastes ou de myéloblastes.

En résumé :

Malade âgé de 58 ans, présentant une leucémie myéloïde sans splénomégalie. Une poussée subaigüe est jugulée pendant 7 mois. L'autopsie révèle un abcès froid de la rate que l'on rapporte au traitement par la cortisone.

REMARQUES A PROPOS DE CES OBSERVATIONS.

L'étude de ces observations permet des constatations importantes.

1) Dans les maladies de Hodgkin observées :

Toutes ont déjà été traitées antérieurement par des moyens classiques, rayons X ou moutarde à l'azote. Au cours du traitement hormonal se développe une tuberculose. L'examen clinique et radiologique permet parfois de la mettre en évidence, comme dans l'observation n° IV, où on découvre une caverne pulmonaire. Le plus souvent, l'évolution de la tuberculose se fait à bas bruit, "n'émerge pas de l'état cachectique", et c'est une découverte d'autopsie. Ce qui ne veut pas dire que la tuberculose n'accélère pas l'évolution de la maladie.

Plus rarement, comme dans le cas rapporté par le Pr. agrégé Milliez (observation VII) l'évolution de la tuberculose est brutale, une méningite vient mettre, en huit jours, un terme à la maladie.

D'autre part, on constate l'insuffisance du traitement antituberculeux curatif, poursuivi pendant 3 mois, dans l'observation n° IV.

Un traitement antituberculeux préventif (observation n° VI) par trois séries de streptomycine (9gr, 22,50 g et 24 g), et une cure d'INH pendant 7 semaines, n'a pas empêché de retrouver à l'autopsie des lésions tuberculeuses. Les effets des antibiotiques semblent encore assez aléatoires.

2) Dans les leucoses aiguës et dans les leucémies myéloïdes sub-aiguës.

Dans les leucoses lymphoïdes aiguës chez des sujets jeunes sans antécédents tuberculeux ou avec antécédents banaux, comme dans l'observation X (primo infection datant de 3 ans), ou plus grave comme dans l'observation IX, mais avec des lésions complètement guéries, l'hormonothérapie peut provoquer le même aspect évolutif:

Début brutal des événements, voire coma d'emblée, marche rapide des processus tuberculeux, méningite ou dissémination miliaire généralisée.

Aucune ressource thérapeutique n'a agi après l'installation clinique des processus bacillaires (observation XI)

Ces évolutions brutales, où l'action de l'hormonothérapie est

.../...

indéniable, font envisager la gravité d'une complication tuberculeuse; non plus l'association insidieuse, mais la complication rapidement évolutive.

Que doit-on penser de ces observations ?

Ces observations ne rappellent-elles pas les cas d'association de tuberculose et d'hémopathies que nous avons étudiés au début de cette thèse, et qui se produisaient sans aucune influence de l'hormonothérapie ? Il ne semble pas, et pour plusieurs raisons :

1) D'abord parce que l'aspect clinique même de la tuberculose est différent de ce qu'on voyait avant l'emploi de la cortisone et de l'ACTH. Et ceci est bien net pour les leucoses. Avant l'emploi des hormones, la tuberculose pouvait se voir, mais perdue dans le tableau de cachexie, ou tout au moins curable, comme dans le cas de primo-infection au cours d'une leucose rapporté par Christol (encyclopédie médico-chirurgicale). Maintenant, au contraire, la tuberculose peut débiter brutalement (crise d'épilepsie et coma de l'observation IX), elle évolue rapidement, et semble peu influencée par l'INH et la streptomycine.

Dans le cas des lymphogranulomatoses malignes, les différences cliniques sont peut-être moins nettes. Sauf pour les observations IV et V, où la tuberculose était cliniquement décelée, bien souvent elle n'émerge pas des signes de la maladie de Hodgkin, et c'est la vérification anatomique qui montre la présence des lésions bacillaires.

2) Or, l'aspect anatomopathologique des lésions est différent de ce qu'on voyait auparavant. On trouve maintenant des lésions jeunes, caséuses ou miliaires, très évolutives, et non des aspects de sclérose tuberculeuse.

L'absence de BK souvent observée ne peut avoir beaucoup d'importance quand on songe aux cures d'antibiotiques mises en œuvre, sans résultats d'ailleurs.

3) Enfin, la proportion même des associations de tuberculose aux hémopathies malignes a considérablement augmenté.

Si on connaissait peu de cas de tuberculose dans les leucoses aigües avant l'hormonothérapie, nous apportons un certain nombre de cas qui montrent que cette association n'est plus très rare. Etablir une proportion est plus délicat. Notre maître G. Marchal rapporte que sur 20 cas de leucémies contrôlées par l'autopsie, 2 fois la tuberculose a compliqué tardivement une leucémie myéloïde aigüe.

Dans la maladie de Hodgkin, qui prédispose quelle que soit la pathogénie invoquée à l'association de la tuberculose, le pourcentage des complications bacillaires a augmenté dans de grandes proportions. Alors que Sternberg avait établi un pourcentage de

2/3 d'association, et qu'il n'avait été suivi que par très peu d'auteurs dans de telles estimations, le pourcentage présent est de 6/7 de ces autopsies, après hormonothérapie. En effet, le professeur agrégé Marchal a constaté cette proportion impressionnante depuis 2 ans.

Peut-on évoquer une possibilité de contag tuberculeux ?

Un contag tuberculeux explique facilement l'éclosion d'une tuberculose chez ces malades réceptifs aux moindres infections.

En fait, ces malades ont tous été dans des services spécialisés et ont été isolés. L'idée d'un contag à la base de ces associations n'est guère soutenable.

La corticothérapie n'est-elle pas néfaste par les hautes doses employées ?

L'ACTH et la Cortisone s'employèrent dans les hémopathies malignes à d'assez fortes doses en de longues cures. N'y a-t-il pas là un risque accru ? On ne voit qu'exceptionnellement une tuberculose au cours d'un asthme soigné par la cortisone. Si les cures sont très longues, les doses ne sont pas élevées, et bien qu'il y ait d'anciens tuberculeux parmi les asthmatiques, on ne voit presque jamais d'accident grave. (Turiaf).

Il faut donc admettre que les maladies du sang constituent par elles-mêmes un état de moindre résistance à la tuberculose. Le risque encouru par l'usage des doses usuelles d'ACTH et de cortisone est indéniable. Quant à la pathogénie même de ces accidents, nous ne pouvons émettre que des hypothèses. Soit action de l'ACTH et de la cortisone sur la formation des anticorps, soit action sur la formule blanche et sur les phénomènes de diapédèse, soit action sur les tissus conjonctifs et de sclérose englobant de vieilles lésions de tuberculose (ganglion du complexe primaire).

ESSAI DE CONDUITE A TENIR DANS LE TRAITEMENT HORMONAL

DES HEMOPATHIES MALIGNES.

Le traitement antituberculeux agit insuffisamment, une fois la tuberculose installée.

En effet, on ne connaît aucune observation où la tuberculose associée à une hémopathie ait régressé sous l'influence du traitement.

Où la tuberculose n'a pas été soupçonnée et c'est une découverte d'autopsie, ou elle s'est révélée cliniquement d'une manière brutale et à marche rapide inexorable, méningite ou granulie.

Il faut donc, à la moindre alerte, arrêter la thérapeutique hormonale et traiter les lésions tuberculeuses, et pour cela, prévoir des examens répétés durant les injections d'ACTH et de cortisone et après leur arrêt. Même devant un tableau d'amélioration manifeste, après la cessation des hormones, la tuberculose se cache sous le masque d'une résurrection euphorique due à l'hormone; mais elle est là, latente et le restant, ou à réveil explosif.

Dans tout traitement hormonal d'hémopathies malignes, nous ferons donc des examens cliniques répétés, des radiographies et des tomographies. Mais là, il faut connaître certains aspects de cavernes hodgkiniennes qui ne sont pas tuberculeuses. Le diagnostic est difficile à établir. On répètera également cuti-réactions et intradermo-réactions, vitesses de sédimentation, examens de crachats et tubages gastriques. La découverte de signes méningés impose une ponction lombaire d'urgence, avec examen du LCR et recherche de BK. Une pleurésie doit faire rechercher une origine tuberculeuse à l'épanchement, bien que le plus souvent il soit dû à l'hémopathie maligne.

En fait, il est difficile de dépister une lésion tuberculeuse au cours des hémopathies malignes. Les examens radiologiques sont rarement concluants ou les images trop tardives. Les cuti-réactions restent souvent négatives jusqu'à la mort; leur valeur diagnostique est donc assez faible, mais il est évident qu'un virage suivi de plusieurs réactions positives surtout dans une lymphogranulomatose maligne donnera l'éveil.

Cette attente d'un diagnostic solidement étayé est donc dangereuse, surtout que, même dépistée au début, une tuberculose semble résistante aux thérapeutiques actuelles.

Il faut donc s'attacher à un traitement préventif. Selon les cas on ne traitera pas les anciens tuberculeux, ou l'on traitera conjointement par une médication anti-tuberculeuse les hémopathies

que l'on mettra à la thérapeutique hormonale.

Ne pas traiter les tuberculeux et les anciens tuberculeux.

On étudiera avec soin les antécédents des malades. On écartera les anciens tuberculeux pulmonaires même avec lésions guéries, les anciens pleurétiques, les tuberculoses osseuses ou viscérales, les enfants ayant présenté une primo-infection grave.

On se méfiera chez les enfants d'un virage de cuti-réaction récent.

On recherchera une tuberculose latente avant de commencer le traitement hormonal.

On s'assurera de son absence par tous les moyens cliniques, radiologiques et de laboratoire.

On associera conjointement la thérapeutique anti-tuberculeuse à la thérapeutique hormonale.

Si la tuberculose une fois déclenchée restait à la portée des thérapeutiques actuelles, on pourrait penser conserver un antibiotique majeur en cas d'alerte. Mais il n'en est pas ainsi. Il faut donc mettre en jeu tous les moyens dont nous disposons. La streptomycine sera associée au PAS et à l'INH pour assurer le maximum de précautions.

Le professeur agrégé Marchal signale le caractère assez aléatoire de la thérapeutique antituberculeuse (voir les observations IV et VI) et maintenant associe d'emblée les antibiotiques à la corticothérapie.

Si le risque demeure malgré les précautions, on est en droit de poser des restrictions à l'emploi de la corticothérapie dans les hémopathies malignes.

Indications de la corticothérapie dans les hémopathies malignes.

Il ne faut pas se faire d'illusions, les hormones n'agissent pas sur les processus intimes de la maladie de Hodgkin ou des leucoses.

La cellule de Sternberg n'est pas détruite par les hormones, alors qu'elle l'est par les rayons X.

Les leucoses aiguës, bien qu'améliorées temporairement, sont vouées aux récives après des rémissions assez brèves. L'hormone fait régresser les organes lymphoïdes et les éléments lymphogranulomateux par un processus que nous ignorons, mais nous savons que ce processus n'est pas assez puissant pour guérir : c'est un palliatif.

.../...

Malgré les précautions, la thérapeutique hormonale présente des dangers que nous avons vus. Devons-nous rejeter cette thérapeutique palliative ou l'utiliser malgré ses inconvénients ? Le problème est différent selon que l'on considère la maladie de Hodgkin, les leucoses aiguës, les leucoses myéloïdes subaiguës.

Dans la maladie de Hodgkin :

Le danger de tuberculose est grand. En effet, le pourcentage d'association est déjà élevé sans traitement: La tuberculose présente souvent une forme larvée, délicate à mettre en évidence.

Devant les risques, et d'autre part les résultats obtenus par l'ACTH et la Cortisone, dans la maladie de Hodgkin, G. Marchal et G. Duhamel estiment que sont justiciables du traitement hormonal les formes galopantes, les formes anémiques de la maladie. En outre, ces traitements doivent être généralement complétés par la radiothérapie, ou l'ypérite nitrée.

Dans les formes aiguës, profondément anémiques, seule la corticothérapie, associée aux transfusions sanguines, peut donner un espoir.

"Les formes à localisations multiples, diagnostiquées tardivement, sont justiciables des hormones qui améliorent l'état général, raniment la confiance, réparent l'anémie et préparent de bonnes conditions à la radiothérapie". (15). Car, notion importante, la corticothérapie sensibilise à la radiothérapie.

Dans les formes terminales, où toutes les autres thérapeutiques sont restées sans action, le traitement hormonal peut amener un nouveau sursis.

A l'opposé, il ne faudrait pas traiter une maladie de Hodgkin au début par l'hormonothérapie. Les rayons X sous toutes leurs modalités d'application, la moutarde à l'azote et la chirurgie localisée d'un ganglion gardent toutes leurs indications.

Dans les leucoses aiguës :

La tuberculose survient avec moins de fréquence. Il n'y a pas de contre-indication à utiliser la corticothérapie. En effet, dans cette maladie rapidement mortelle, il faut "faire quelque chose".

Selon les termes de G. Marchal et de G. Duhamel "l'arsenal thérapeutique est trop restreint pour que l'on puisse négliger l'appoint de brillantes rémissions".

Mais il ne s'agit pas cependant de déclencher un processus tuberculeux à évolution plus rapide que la maladie elle-même; et l'on s'entourera de toutes les précautions.

Dans la pratique, les formes hémorragiques sont souvent peu

influencées, alors que les formes de l'enfance de la leucose aigüe à lymphoblastes sont améliorées par la cortisone et l'ACTH, seuls ou associés aux transfusions et l'aminoptérine.

Dans les leucémies myéloïdes subaigües :

L'observation n° XI doit nous mettre en garde et nous faire éviter, semble-t-il, aussi longtemps que possible l'hormonothérapie. Mais lors de poussées aigües, quand toutes les autres thérapeutiques sont restées inefficaces, il faut recourir aux hormones, car elles seules permettent des rémissions.

Les hormones gardent leurs indications, elles sont précieuses, mais exposent à de multiples risques, ce qui dicte des précautions très rigoureuses :

- 1) Des contre-indications : les tuberculeux en évolution ou guéris sont exposés à des risques de dissémination miliaire au cours du traitement hormonal d'une hémopathie maligne.
 - 2) Des précautions : Il faut rechercher systématiquement la tuberculose avant le traitement hormonal. Le malade doit être surveillé pendant le traitement et après, et lors des rémissions.
Il y a, semble-t-il, intérêt à instituer préventivement streptomycine, INH et PAS au cours de la corticothérapie. Toute présomption de tuberculose nécessite l'arrêt du traitement hormonal.
 - 3) L'emploi des hormones dans la maladie de Hodgkin doit être réservé aux formes anémiques galopantes, et à localisations multiples.
-

Vu : le Président de Thèse :

E. BERNARD.

Vu, le Doyen de la Faculté de Médecine

L. BINET.

Vu et permis d'imprimer ;

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE.

- 1) Smith Anat Record 1930-45-205.
- 2) Li, Evans, Simpson J. Biol. Chem. 1943-149-413.
- 3) Hench and Kendall "The effects of an hormone of the adrenal cortex (17 hydroxy, 11 dehydrocortisone : Compound E) and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis".

Staff Meetings of the Mayo Clinic
13 Avril 1949-24-p. 181 à 197
- 4) G. Marchal, G. Duhamel, J.C. Weill Fage et Mazelton.

Nouveaux cas d'association de Maladie de Hodgkin et de tuberculose. Action de l'ACTH et de la cortisone.

Le sang N° 1 - 1954 p. 71 à 77
- 5) Griboff Arch. Int. Med 29 Mai 1952
- 6) G. Marchal Bulletin Médical 11 253 1er Juin 1952
- 7) J. Bernard Bulletin Médical 11 261 1er Juin 1952
- 8) Julien Marie et Christiane Cruciani.

Cortisone et ACTH en pédiatrie

Presse Médicale 4 Juin 1952
- 9) R. S. Mach Indications, contre-indications et dangers des traitements à l'ACTH et à la Cortisone

Schweizer Wochen 1951 - 81 - p. 155-162
- 10) G. Saulnier et J. L. Benenfant

Laval Méd. 1951 - 16 - p. 1337-1345.
- 11) M. Jambon et L. Bertrand

Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris. N° 14 et 15 - 1952
p. 499
- 12) J. Paris et collaborateurs

Am. I Médi. Juin 1954

.../...

13) R. Fontaine, P. Mandel et E. Wiest

Soc. Méd. Strasbourg 31 Octobre 1953
in Semaine des Hôpitaux de Paris 30 Mars 1954.

14) R. Debré et ses collaborateurs.

Bul. Méd. Soc. Méd. Hôp. Paris 9 Mai 1952

15) G. Marchal, G. Duhamel, P. Gervais, J. Toulouse

Semaine des Hôpitaux de Paris
28 Février 1954 p. 898

16) J. Schiller, Gilbert Dreyfus, M. Zara, C. Cahu et E. Tyau

Semaine des Hôpitaux de Paris
22 Avril 1953 p. 1297

17) Harris et ses collaborateurs

Pro. Soc. Exp. Biol. A. Méd.
1950 - 74 - 186

18) H.C. Stoerk

Inhibition of the tuberculin reaction
by cortisone in vaccinated guinea pigs.

Fed. Proc. 9-345-1950

19) E. Bernard et B. Kreis Action de la cortisone sur l'allergie
tuberculeuse.

Revue de la Tuberculose
n° 9 1951 p. 802-808

20) Pierre Bourgeois, Vic Dupont et P. Sourdat

Influence de l'ACTH et de la cortisone sur
l'évolution de la tuberculose pulmonaire.

Semaine des Hôpitaux de Paris n° 19
18 mars 1953 p. 927-931

21) Paraf et Desbordes

C. R. Sol. Biol. Séance du 23 déc. 1953
n° 39 p. 576

22) D'Arcy, Hart et Rees

Enlancing effect of cortisone on tubercu-
losis in the mouse.

Lancet 1950 n° 2 391

23) Spain et Molomut

Effects of cortisone on the development of
tuberculosis lesions in Guinea pigs and on
their modifications by streptomycine therapy.

Amer. Revue Tuber. 62 - 337 1950

- 24) Coste, Pierre Bourgeois, P. Galmiche, Vic Dupont, Mollon,
Melle Nahal.

Rev. de la tuberculose
1951 5ème série 15 p. 698-704

- 25) Lurie, Zeppasodi, Dannenberg et Schwartz

Science Vol. 134 p. 234-237 2 mars 1951

- 26) H. C. Engbock, G. Teilum, T. Frus

Acta Pathologica et microbiologia Scandi-
navia Copenhagen
in Sem. Hôp. Paris 26 janvier 1953 p. 311

- 27) Pierre Bourgeois, Vic Dupont et P. Sourdât

Sem. Hôp. Paris n° 19 18 Mars 1953
p. 927-931

Voir également :

Pierre Bourgeois. Action de la cortisone
et de l'ACTH sur le cobaye et le lapin
tuberculisés.
Rev. de la Tuberculose Tome 16 n° 10-11
p. 908 1952

- 28) E. King, J.B. Johnson, G.S. Batten, et W. L. Henri

Tuberculosis following cortisone therapy
J.A.M.A. 1951 147 p. 238-241

- 29) R. F. Kleinschmidt et J.M. Johnson

Miliary tuberculosis in a cortisone treated
patient case report with autopsy.
Ann. of Int. Med. 1951 35 p. 694-702

- 30) F. Siguier, Zara, J.I. Welti, J. Sebaoum et Orcel

Broncho-pneumonie tuberculeuse terminale
et atrophie gastrique succédant au traite-
ment par la cortisone d'une lupé-érythéma-
to-viscéríte maligne.
Bulletin et Soc. Méd. Hôp. de Paris
1951 67 p. 930-938

- 31) A.A. Doerner, C.F. Naegle, F.D. Regan et G.F. Cameron

Méningite tuberculeuse consécutive à l'ad-
ministration de cortisone
Amer. Rev. Tub. 1951-64-564-572

.../...

- 32) Grevin
A propos d'une primo-infection tuberculeuse
d'allure sévère survenue au cours d'un trai-
tement par la cortisone d'une cardite rhu-
matismale.
Sem. des Hôp. Paris n° 9 p.445 6 fév. 1953
- 33) Harvier, Coste, Turiaf et collaborateurs
Journal Français de Med. et Chir. Thoracique
Tome V Vol. 2 1951 p. 164-174
- 34) Turiaf, Marchand, Blanchon, Jean-Jean
Société française de pathologie respiratoire.
26 juin 1954
- 35) C. Sors, Y Troche et R. Testard
Soc. Française de la Tub. 8 mai 1954
- 36) C. Fred, T. Revin et coll.
Development of active pulmonary tuber-
culosis during ACTH and cortisone the-
rapy
J.A.M.A. Vol. 147 242 Sep. 1951
- 37) Le Maistre et Thompsett Effects of ACTH and cortisone in patients
with tuberculosis.
Jour. of Clini. Investig. Vol 30 455
Mai 1951
- 38) Vic Dupont
Société Française de la Tuberculose
12 Juin 1954
- 39) J. Seifter, D.H.Baeder et A. Dervinis
Alteration in permeability of some mem-
branes by hyaluronidase and inhibition of
this effect by steroids.
Proce. Soc. Exp. Biol. and Med. 1949
72 136
- 40) G.W. Thorn, P.H. Forshaw, T.F. Frawley, S.R. Hill, M. Roche
D. Staehelin et D.C. Wilson
Clinic usefulness of ACTH and cortisone
New England J. of Med. 1950 242
865-872

41) C. Ragan, E.C. Howes, C.M. Plotz, K. Meyer, J.W. Blunt et
R. Lattes

The effect of ACTH and cortisone on connective tissue.

Bull. New-York Acad. Med. 1950 26
p. 251-254

42) Ch. Laubry et G. Marchal

Presse Médicale 14 Sep. 1952 p. 1397

43) J.M. Stickney, F.J. Heck et C.H. Wakins

The effect of cortisone and ACTH on diseases of the blood.

Blood 1950 5 790

44) O.H. Pearson and coll. The use of ACTH and Cortisone in acute leukemia

Blood 1950 5 736-737

45) G. Marchal et G. Duhamel

Tuberculose terminale dans les hémopathies malignes traitées par l'ACTH et la cortisone

Soc. Méd. des Hôp. de Paris . Séance du
29 Oct. 1954

Bull. et Mém. n° 26 et 27 p. 991-994

46) P. Milliez, B. Dreyfus, J. Himbert et P. Moreau

Maladie de Hodgkin. Radiothérapie massive.
Méningite tuberculeuse au cours d'un traitement par la cortisone.

Société Médicale des Hôpitaux de Paris
Séance du 22 Octobre 1954
N° 26 et 27 p. 943-950

47) J. Turiaf, L. Zizine et Y. Jean-Jean

Prophylaxie par le testostérone de l'atrophie surrénalienne provoquée par les traitements à la cortisone.

Presse médicale 10 Juin 1953 p. 825

